Livre de résumés

Forum scientifique 2011 de Santé Canada

Intégration des technologies de l'information et des communications dans les secteurs de la science, de la recherche et de la prestation de soins

Avant-propos

Livre de résumés

Intégration des technologies de l'information et des communications dans les secteurs de la science, de la recherche et de la prestation de soins

Forum scientifique 2011 de Santé Canada
Les 7 et 8 novembre 2011

J'ai le plaisir de vous présenter le Livre des résumés pour le Forum scientifique de 2011. Ce forum annuel constitue un événement majeur au calendrier du Ministère et cette année marque son dixième anniversaire.

Comme par le passé, le Comité d'examen des résumés a travaillé d'arrache-pied pour examiner les quelque 170 résumés soumis par les employés sous le thème du Forum, soit l'*Intégration des technologies de l'information et des communications (TIC) dans les secteurs de la science, de la recherche et de la prestation de soins*. Les membres du Comité ont également joué un rôle clé dans la sélection des 30 résumés qui feront l'objet de discussions au cours de séances parallèles. Le Comité d'examen a évalué la qualité et la pertinence des résumés et a choisi 168 d'entres eux pour être présenté au Forum. J'aimerais d'ailleurs profiter de l'occasion pour remercier tous les auteurs qui ont présenté un résumé.

Les personnes qui désirent utiliser ces résumés à titre de référence ou les citer doivent d'abord obtenir l'approbation du ou des auteurs.

Pour finir, j'aimerais remercier les membres du Comité d'examen des résumés, notamment son président, le Dr Azam Tayabali, d'avoir consacré temps et efforts pour s'assurer que le Forum puisse faire état des réalisations de notre communauté scientifique.

Abby Hoffman
Sous-ministre adjointe
Direction générale de la politique stratégique
Santé Canada

Comité de planification

Rudy de Sa (co-président)
Directeur générale, Dirigeant principal de l'information, DGSG

Beth Pieterson (co-présidente)
Directrice générale, Direction des sciences et de la radioprotection, DGSESC

Alfred Aziz
Chercheur scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Kevin Crombie
Conseiller principal, Direction des communications stratégiques, DGAPCC

Suzanne Desilets
Agente de projet, Direction des politiques scientifiques, DGPS

Marc Desjardins
Directeur, Division des politiques de recherche et relations, Direction des politiques scientifiques, DGPS

Jason W. Dubois
Agent d'évaluation, Direction de l'évaluation de la valeur et de la pérennité, ARLA

Lori Engler-Todd
Conseillère principale auprès du DG, Direction des politiques scientifiques, DGPS

Janine Glaser
Agente principale d'évaluation, Direction de l'évaluation environnementale, ARLA

Sonja C. Heikkila
Directrice générale, Gestion de l'information, DGSG

Samir Khan
Analyste principal de la recherche, Politiques, planification et analyse stratégiques, DGSPNI

Nadine Kolas
Chercheuse scientifique, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC

Sarah Leslie
Analyste des politiques, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSASC

Jean-François Luc
Assistant au directeur, Division de la politique en matière de recherche et diffusion, Direction des politiques stratégiques, DGPS

Helen McElroy
Gestionnaire par intérim, Direction des politiques de soins de santé, DGPS

Jason Rancourt
Gestionnaire, Promotion de la science/propriété intellectuelle, Direction des politiques stratégiques, DGPS

Veronica Roscoe
Spécialiste en résidus organiques, Programmes de santé et laboratoires, DGRP (région du Manitoba)

Erling Rud
Gestionnaire de recherche, Chef par interim, Bureau de dangers microbiens, DGPSA

Anu Shukla-Jones
Agente de politiques réglementaires, Direction des aliments, DGPSA

Phil Shwed
Chercheur scientifique, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC

Eilleen Tackaberry
Gestionnaire de recherche, Direction des produits biologiques et des therapies génétiques, DGPSA

Azam Tayabali
Chercheur scientifique, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC

Comité de revision des résumés

Azam Tayabali (Président)
Chercheur scientifique, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC

Bio Aikawa
Chimiste/Évaluatrice, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC

Swapan Banerjee
Chercheur scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Marie Breton
Biologiste principale, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC

Enrico Buenaventura
Chef de section, Évaluation du risqué, Direction des aliments, DGPSA

Xu-Liang Cao
Chercheur scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Guosheng Chen
Biologiste/Toxicologiste, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC

Marcia Cooper
Chercheuse scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Suzanne Desilets
Agente de projet, Direction des politiques scientifiques, DGPS

Jason W. Dubois
Agent d'évaluation, Direction de l'évaluation de la valeur et de la pérennité, ARLA

Sheila Dubois
Épidémiologiste principale, Direction des aliments, DGPSA

Sabina Halappanavar
Chercheuse scientifique, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC

Jianli Jiao
Évaluateur principal, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC

Dawn Jin
Chercheuse scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Lisa Marie Kauri
Agente de recherche, effets de pollution de l'air sur la santé, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC

Nadine Kolas
Chercheuse scientifique, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC

Sarah Leslie
Analyste des politiques, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSASC

Kirsten Mattison
Chercheuse scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Jamie Nakai
Chimiste, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC

Sithian Pandian
Agent d'évaluation, Direction des produits thérapeutiques, DGPSA

Jayadev Raju
Chercheur scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Atiq Rehman
Coordinateur des évaluations, Direction des aliments, DGPSA

Marc Rigden
Biologiste, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC

Michael Rosu-Myles
Chercheur scientifique, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA

Erling Rud
Gestionnaire de recherche, Chef par intérim, Bureau de dangers microbiens, DGPSA

Neeru Shrestha
Analyste principale des politiques, Direction des politiques, de la planification et de l'intégration, DGSESC

Anu Shukla-Jones
Agente de politiques réglementaires, Direction des aliments, DGPSA

Phil Shwed
Chercheur scientifique, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC

Trevor J. Stocki
Chercheur scientifique, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC

Mike Wade
Chercheur scientifique, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC

Chaowu Xiao
Chercheur scientifique, Direction des aliments, DGPSA

Kathrina Yambao
Biologiste principale, Direction de la sécurité des milieux, DGPSA

Table de matière

Méthodologie, développement, biomarqueurs et analyses post-commercialisation

Mécanismes de l'obésité chimio-induite : accent sur le dexaméthasone et le BPA 1.01

Effet du taux de fermentation des fibres alimentaires sur la consommation à court terme d'aliments et sur la réponse des hormones intestinales chez des rats mâles. 1.02

Esters d'acides gras de glycidol dans les aliments : mise au point d'une méthode d'analyse........ 1.03

L'exposition de gamètes mâles à de l'acide folique alimentaire altère le bilan en folate des descendants........ 1.04

Une supplémentation en zinc supérieure à l'apport maximal tolérable n'abaisse pas le bilan en cuivre chez les garçons 1.05

Dosage du magnésium, du calcium, du sodium et du potassium dans des eaux embouteillées vendues à Ottawa, Canada 1.06

Caractérisation de l'usage hors étiquette de médicaments chez les nouveau-nés selon l'index anatomique et les indications 1.07

Analyses métabolomiques et protéomiques de biomarqueurs chez les personnes présentant des pathologies qui augmentent leur vulnérabilité aux polluants atmosphériques 1.08

Adoption de nouvelles doses journalières estimées pour la population canadienne 1.09

Habitudes alimentaires aux É.-U. et au Canada : répercussions sur l'estimation de l'exposition aux pesticides 1.10

Médicaments biologiques issus de la moléculture végétale : comment se frayer un chemin vers le marché canadien 1.11

Bisphénol A dans le placenta et le foie de fœtus humains 1.12

Présence du bisphénol A dans des échantillons d'aliments représentatifs de l'alimentation totale et estimations de la dose journalière 1.13

Effets de l'exposition prolongée à la mycotoxine ochratoxine A (OTA) sur l'expression génique dans les reins de souris de type sauvage et de souris transgéniques prédisposées au cancer 1.14

Acide folique dans les céréales pour petit-déjeuner au Canada........ 1.15

Accumulation tissulaire de produits chimiques à la suite de l'exposition prénatale et/ou postnatale à des mélanges de contaminants environnementaux 1.16

Les effets de la perturbation de l'hormone thyroïdienne sur le développement cérébral de la souris au début de la gestation 1.17

Projet TeleForm sur le diabète et la grossesse (PTDG) 1.18

Mise au point d'un essai avec des billes pour le dépistage sérologique à haut débit chez les primates non humains...1.19

Effets sanitaires des contaminants du Nord et de la consommation d'alcool chez un modèle de rongeur des maladies métaboliques et cardiovasculaires humaines ..1.20

Identification automatisée des mutations de l'ADN répété en tandem par analyse d'image...1.21

Analyse de traces de métaux lourds dans les produits de santé naturels par ICP-MS 1.22

Détection des dangers de nature chimique par la mesure de la vitesse de réaction et du pouvoir d'interaction entre les produits chimiques et l'ADN 1.23

Détermination des concentrations d'isoflavones par chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse en tandem chez des rats dont l'alimentation comprend des protéines de soja..1.24

Mise au point d'une méthode *in vitro* permettant de détecter des inhibiteurs de protéines de transport membranaires de l'hormone thyroïdienne ou des inhibiteurs de récepteurs de l'hormone thyroïdienne 1.25

Étalonnage et dosimétrie au moyen d'un film Gafchromic® : Expérience initiale.......1.26

Empreintes de glycoprotéines recombinantes thérapeutiques obtenues par RMN ..1.27

Endothélines salivaires en tant que biomarqueurs cardiovasculaires non effractifs des effets de la pollution atmosphérique..1.28

Mise au point d'une lignée cellulaire mammalienne dans laquelle l'expression du gène codant la cystathionine β-synthase (CBS) est inhibée pour caractériser des polymorphismes génétiques de la CBS 1.29

Analyse de l'empreinte du facteur de stimulation des colonies de granulocytes obtenue par RMN : exemple d'une étude de comparabilité avec le produit innovant et effets des mutations 1.30

Estimation de l'exposition à la caféine provenant de l'alimentation au Canada 1.31

Évaluation des données sur la lutte antipoison, une nouvelle source de données sur l'innocuité des produits de santé naturels 1.32

Méthode permettant d'extraire sélectivement et de concentrer l'érythropoïétine par immunochromatographie et de la détecter par électrophorèse capillaire : une validation de principe...1.33

Base de données de corrélation de puces à ADN (BDCPA): un modèle de base de données permettant de découvrir de nouvelles corrélations entre des gènes à l'aide d'un ensemble d'expériences réalisées avec des puces à ADN 1.34

Mise au point d'un système rapporteur fondé sur l'utilisation de la protéine verte fluorescente pour détecter les mutations dans les répétitions en tandem chez des lignées cellulaires de souris 1.35

Méthode fondée sur une colonne de séparation À base de Florisil destinée à l'analyse de congénères coplanaires du PCB non ortho contenus dans des tissus adipeux de rat exposés à Aroclor 1254 ....1.36

La consommation d'alcool réduit la concentration des polluants organiques persistants dans le sérum de rat selon une analyse en laboratoire 1.37

Étude de l'utilité de l'essai Muta^{MC}Mouse chez des rongeurs transgéniques pour guider la prise de décisions règlementaires : une comparaison multiparamétrique de plusieurs « faux négatifs » *in vivo* 1.38

Effets de la fumée secondaire sur les cellules germinales masculines 1.39

Étude *in vitro* de la pénétration du di(2-éthylhexyl)adipate (DEHA) contenu dans une crème déodorante dans la peau humaine 1.40

Exposition *in vitro* de cellules A549 à des particules de l'air ambiant et étude des modifications protéiques associées par spectrométrie de masse MALDI-TOF 1.41

Étude d'adduits d'ADN par spectroscopie de masse en vue d'une application en surveillance des expositions 1.42

Perturbation du métabolisme du folate et développement du placenta 1.43

De micro à nano : instruments mesurant les particules aériennes dans le lieu de travail 1.44

Biomarqueurs hépatiques : recherche d'indicateurs permettant de déceler une perturbation de l'hormone thyroïdienne 1.45

Effets tumoraux induits à la suite d'une exposition à l'acrylamide par l'alimentation dans deux modèles expérimentaux de cancer du côlon humain 1.46

Incidence d'une règlementation sur l'étiquetage obligatoire des gras *trans* et d'une reformulation des produits alimentaires en vue de réduire la concentration en acides gras *trans* dans les aliments, sur la concentration des gras *trans* dans le lait maternel des Canadiennes 1.47

Effet mutagène du bisphénol A dans des cellules RAW 264.7 dans lesquelles on induit une inflammation 1.48

Différence dans les effets des fructooligosaccharides et du son de blé de source alimentaire sur l'expression des gènes jouant un rôle dans le transport, la transduction du signal, l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'oncogenèse de l'épithélium du côlon proximal de rats Fischer 344 en bonne santé 1.49

Mesure simultanée du Déchlorane Plus et de diphényléthers polybromés dans le lait maternel 1.50

Étude de la fumée principale émise par les cigarettes ultrafines vendues au Canada en fonction de quatre conditions différentes de tabagisme 1.51

Classification des aliments du Fichier canadien sur les éléments nutritifs en tenant compte des lignes directrices du guide « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien » 1.52

Effets d'une carence et d'une alimentation enrichie en acide folique multigénérationnelles sur les lésions chromosomiques chez la souris 1.53

Poids de la preuve et évaluation du risque 1.54

Type, quantité et exactitude des messages véhiculés sur les glucides, l'indice glycémique, le sucre et les fibres dans les magazines canadiens 1.55

Validation d'analyses à haute résolution de courbes de fusion pour déceler des variations de méthylation de l'ADN 1.56

Aptamères : capteurs à base d'ADN destinés à la bioanalyse et la détection des dangers 1.57

Les impuretés associées aux produits désamidés réduisent-elles la conservation des médicaments à base protéine comme l'interféron? 1.58

Les isoflavones de soja ont empêché l'accumulation de lipides dans les cellules hépatiques chez le rat et chez l'humain 1.59

Effets des isoflavones et des protéines de soja alimentaires sur la croissance et les taux sériques de lipides et d'acides aminés chez les jeunes rats femelles 1.60

Un traitement d'association par des analogues de purine et des inhibiteurs du TNF visant les maladies inflammatoires de l'intestin peut accroître davantage le risque de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T selon une analyse 1.61

Épidémiologie, surveillance, toxicité générale des polluants et dangers chimiques

Composition des tensioactifs fluorés dans la mousse à formation de pellicule aqueuse 2.01

Expression des récepteurs activés par la prolifération des peroxysomes α, δ/β et γ dans des foies de rats traités par du sulfonate de perfluorooctane (SPFO) : étude immunohistochimique 2.02

Examen de l'utilisation potentielle de la réponse γ-H2AX et des atteintes chromosomiques dans les lymphocytes humains comme biomarqueurs de la sensibilité aux radiations 2.03

L'instillation de nanoparticules de noir de carbone provoque un stress oxydatif, une inflammation et des dommages persistants à l'ADN des poumons et entraîne une génotoxicité hépatique chez la souris 2.04

Les régimes amaigrissants augmentent les concentrations sériques et tissulaires de BPC et de pesticides organochlorés emmagasinés dans les tissus adipeux 2.05

Nouvelle ligne directrice de l'OCDE visant l'étude prolongée de la toxicité pour la reproduction sur une génération 2.06

Les polluants atmosphériques augmentent-ils l'effet des aéroallergènes sur les hospitalisations pour l'asthme? Résultats d'une analyse chronologique dans 11 villes canadiennes 2.07

Établissement d'une concentration d'équivalent radon pour la prise en compte de l'exposition au thoron 2.08

Analyse des tendances en matière d'exposition dans l'ensemble de la population – Substances hautement prioritaires évaluées dans le cadre du « Défi » du Plan de gestion des produits chimiques du Canada 2.09

Examen et évaluation de l'utilisation de mélanges d'activation métabolique contenant le surnageant postmitochondrial hépatique humain pour évaluer la génotoxicité *in vitro* 2.10

Méthylation d'éléments répétés d'ADN dans le foie de rats exposés en période périnatale à des polluants organiques persistants 2.11

Concentrations de contaminants chez les mères dans le Nord du Canada : considérations relatives à l'échantillonnage 2.12

Présence de produits ignifuges contenant des esters organophosphorés dans la poussière domestique au Canada : méthode d'analyse et résultats 2.13

Variables influençant l'utilisation des lecteurs MP3 chez les enfants et les adolescents 2.14

Évaluation de l'incidence de la médecine personnalisée : perspective du portefeuille de la santé 2.15

MetaPath : outil mondial de modernisation des évaluations des risques liés aux produits chimiques 2.16

Résultats du module de la santé buccodentaire de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé chez les adultes de 60 à 79 ans 2.17

Comparaison préliminaire de deux méthodes de type RQSA pour prédire la toxicité 2.18

Élévation de la pression artérielle systolique chez des adultes bien portants exposés à de faibles concentrations de contaminants de l'air ambiant dans une étude transversale, randomisée, à simple insu 2.19

La Base de données sur les priorités pour les producteurs des États-Unis et du Canada 2.20

Pollinisateurs et pesticides : réexamen des approches sous-tendant les évaluations des risques environnementaux 2.21

Mesures de l'exposition aux particules fines (PM2.5) en milieu résidentiel dans cinq villes canadiennes 2.22

Documents d'orientation exposant l'expertise et le rôle de Santé Canada en vertu de la *Loi canadienne sur l'évaluation environnementale* 2.23

Effets des particules alpha sur les réactions des microARN dans les lignées cellulaires humaines 2.24

Mise sur pied du Système de surveillance des cellules, des tissus et des organes (SSCTO) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour le suivi des événements indésirables liés aux transplantations : contexte 2.25

Erreurs transfusionnelles signalées au Système de surveillance des erreurs transfusionnelles (SSET) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) de 2005 à 2009 : un aperçu épidémiologique 2.26

Estimation de la pollution atmosphérique ambiante quotidienne à l'échelle des ménages par le couplage de modèles de régression de l'utilisation des terres et de données de surveillance dans une étude portant sur la fonction pulmonaire d'enfants asthmatiques 2.27

Pollution atmosphérique et échanges d'air dans une tour d'habitation urbaine 2.28

Effets biologiques de gaz d'échappement de moteur diesel inhalés après élimination des particules 2.29

RETIRÉ 2.30

L'exposition orale subchronique au benzo[a]pyrène produit des modifications de l'expression génique dans les poumons de la souris, modifications associées à une transformation cellulaire..2.31

Exposition humaine contrôlée à des particules fines et grossières dans l'air ambiant et effets sur les biomarqueurs systémiques 2.32

Évaluation de biomarqueurs humains après exposition à la fumée de bois par l'utilisation de temazcals traditionnels..2.33

Caractérisation de l'exposition humaine et de l'exposition environnementale dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques du Canada – hier, aujourd'hui et demain 2.34

Validité du statut tabagique autodéclaré par les Canadiens 2.35

Avancées scientifiques dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et du processus d'élaboration de recommandations sur la qualité du sol pour la protection de la santé humaine 2.36

Mise en œuvre du système Vitrocell pour l'évaluation *in vitro* de la toxicité des aérosols et des émissions des véhicules au niveau d'une interface air-liquide 2.37

Que savons-nous du devenir du D4 et du D5 dans l'atmosphère? : Étude en chambre atmosphérique grandeur réelle dans diverses conditions environnementales 2.38

Bioaccessibilité du zinc dans la poussière domestique : spéciation et transformation..2.39

Examen préliminaire des concentrations de pesticides dans les eaux souterraines canadiennes 2.40

Le risque sanitaire lié à l'exposition à l'ozone dépend-il de l'endroit et du moment où l'on vit au Canada? 2.41

Analyse rétrospective combinée de 498 études multigénérationnelles portant sur la toxicité pour la reproduction chez le rat : effet des paramètres liés au succès d'accouplement de la F1 et à sa progéniture (F2) 2.42

Méthodes de référence pour les rejets radioactifs contrôlés : Une activité du programme « Modélisation de l'environnement pour la sûreté radiologique II » (EMRAS II) de l'AIEA)..2.43

Cartographie des effets biologiques des polluants inhalés ciblant le cerveau et l'hypophyse..2.44

Variation saisonnière et diurne des niveaux d'exposition aux particules ultrafines dans les véhicules privés à Toronto (Canada) 2.45

Difficultés associées à l'utilisation des données de surveillance de la qualité de l'eau comme fondement aux décisions réglementaires visant les pesticides 2.46

Toxicité chez les rats mâles adultes d'un mélange de substances ignifuges comparable à ce qui existe dans l'environnement à des doses observées dans la poussière domestique...2.47

Transformation dans l'environnement des polybromodiphényléthers (PBDE) exposés aux rayons UV : formation de polluants secondaires 2.48

Pollution atmosphérique liée à la circulation automobile et changements aigus de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la fonction respiratoire chez les cyclistes en milieu urbain...2.49

Élaboration des premières recommandations sur la qualité des sédiments pour la protection de la santé humaine au Canada 2.50

Caractéristiques fondamentales de la sécurisation culturelle : examen des données probantes visant à éclairer la prise de décisions en matière de programmes et de politiques de santé des communautés des Premières nations et des Inuits 2.51

Effets des contaminants de l'environnement sur l'expression des enzymes de phase I métabolisant les médicaments, sur l'activité métabolique et sur la méthylation de l'ADN dans des séquences répétées d'ADN de deux lignées de cellules hépatiques humaines...2.52

Expression globale des gènes dans les fibroblastes mésenchymateux villeux humains (FMVH) exposés au bisphénol A (BPA) dans différentes conditions de culture 2.53

Accident nucléaire de Fukushima

Réponse de Santé Canada pour assurer la protection des Canadiens au pays et à l'étranger à la suite de l'accident de la centrale nucléaire de Fukushima-Daiichi au Japon 3.01

Utilisation d'un réseau mondial de surveillance des radionucléides transportés dans l'atmosphère et du Centre national de données (CND) de Santé Canada pour évaluer les risques et les incidences pour les Canadiens pendant l'accident du réacteur de Fukushima 3.02

Surveillance au Canada et à l'étranger par le Réseau de surveillance en poste fixe des rejets nucléaires dus à l'accident à la centrale de Fukushima 3.03

La surveillance radiologique au service du Plan fédéral en cas d'urgence nucléaire à la suite de l'accident nucléaire de Fukushima au Japon 3.04

Surveillance par la station de détection de radionucléides TICEN à Sidney (Canada) de la radioactivité des aérosols rejetés par l'accident nucléaire de Fukushima : conception et développement d'un nouvel échantillonneur d'aérosols à volume élevé 3.05

C'est un petit monde après tout

Pathogenèse des espèces du genre *Cronobacter* : adhésion à et franchissement de la barrière hématoencéphalique 4.01

Analyses comparatives de l'expression génique de souches de *Campylobacter jejuni* d'origine clinique, environnementale et animale 4.02

Détection de différentes souches de *Vibrio parahaemolyticus* provenant des estuaires canadiens : microévolution et dangers possibles 4.03

Guerre invisible dans le monde des microorganismes pathogènes d'origine alimentaire : une étude de cas sur les entérobactéries contre *Shigella* spp. 4.04

Effets de l'exposition à long terme à la mycotoxine fumonisine B1 (FB1) sur les souris de type sauvage et les souris transgéniques prédisposées au cancer...... 4.05

Optimisation et validation d'un bioessai intégré *in vitro* pour le criblage des nanomatériaux selon leur toxicité 4.06

Campylobacter spp. dans les sources d'eau de milieux agricoles dans l'Est de l'Ontario, Canada 4.07

Évaluation du risque pour la santé humaine des nanomatériaux : comprendre les scénarios d'exposition pertinents tout au long du cycle de vie des produits de consommation améliorés par l'ajout de nanomatériaux : l'étude du cas de la nanosilice 4.08

Les défis de l'interprétation des données expérimentales sur la caractérisation de certains microorganismes de la Liste intérieure des substances (LIS) à l'ère de la bio-informatique 4.09

Méthode de cytométrie de flux pour l'identification et l'évaluation de la viabilité de *Giardia* et de *Cryptosporidium* 4.10

Établissement d'une capacité d'intervention rapide reposant sur une nouvelle plateforme microfluidique de détection des pathogènes d'origine alimentaire 4.11

Prise en compte des avantages et des risques pour l'intégration de la pharmacologie de l'innocuité dans les stratégies d'essais de toxicité 4.12

Identification et dénombrement des microorganismes dans des produits constitués de mélanges 4.13

Quantification par spectrométrie de masse des antigènes viraux hémagglutinine

et neuraminidase dans les vaccins contre la grippe 4.14

Évaluation de la toxicité des nanotubes de carbone : une approche axée sur la protéomique 4.15

Comparaison et mise en opposition de l'utilité pour la pharmacovigilance du Plan de gestion des risques et du Rapport périodique de pharmacovigilance : le point de vue réglementaire 4.16

Le Plan stratégique de gestion des urgences de Santé Canada : proposition d'une approche de la gestion des urgences concertée et axée sur des données probantes 4.17

Les Lignes directrices du Comité des méthodes microbiologiques pour la validation relative des méthodes microbiologiques alimentaires qualitatives indirectes 4.18

Thermostabilité, activité et vaccins antigrippaux saisonniers 4.19

De la recherche à la réglementation : nouveaux essais *in vitro* pour quantifier l'activité de la toxine coquelucheuse dans les vaccins anticoquelucheux acellulaires 4.20

Amélioration de la stabilité des protéines par l'utilisation de nanoparticules 4.21

Une nouvelle méthode d'isolement des espèces de *Listeria* dans les aliments en réaction à l'éclosion de listériose de 2008 survenue au Canada 4.22

Risque d'activation ou de réactivation de la tuberculose latente associé au traitement aux anticorps monoclonaux 4.23

Évaluation de l'incidence de lignes directrices nationales en vue d'améliorer la sécurité transfusionnelle au Canada 4.24

Optimisation de la cartographie génomique comparative par PCR multiplex pour le typage moléculaire de *Campylobacter jejuni* 4.25

Force probante des données : facteurs à prendre en considération pour la prise de mesures appropriées en temps utile au cours d'une enquête sur une maladie d'origine alimentaire 4.26

Analyse des sous-unités des vaccins antiméningococciques polysaccharidiques et conjugués produits en Chine 4.27

Optimisation, qualification et application de méthodes d'analyse quantitative des vaccins antiméningococciques polysaccharidiques commerciaux 4.28

Un nouveau test ELISA pour la détection de biomarqueurs de substitution de la toxine de *Clostridium botulinum*..4.29

Déterminants moléculaires corrélés à la perte d'efficacité des vaccins monovalents anti-H1N1 de 2009 ....4.30

À la recherche de solutions présentant moins de risques pour les produits contenant de l'azinphos-méthyl : une stratégie de transition 4.31

Comment les objectifs des essais cliniques de supériorité et de non-infériorité ont

nui au discours sur l'éthique des essais cliniques contrôlés contre placebo et contre témoin actif 4.32

Étude sur l'étape la plus déterminante de l'analyse microbiologique des aliments : la préparation de l'échantillon 4.33

Les médias sociaux et la gestion des urgences 4.34

Caractérisation de particules de polystyrène fines et nanométriques par cytométrie de flux 4.35

Renforcement des capacités de réglementation : une initiative canadienne pour le vaccin anti-VIH 4.36

Toxicité mitochondriale des points quantiques de tellurure de cadmium chez les cellules de mammifères 4.37

Effets de l'exposition aux rayons ultraviolets sur la cytotoxicité des points quantiques de tellurure de cadmium 4.38

Une application de la spectrométrie de masse avec dilution isotopique : détermination de la quantité d'ochratoxine A dans l'Étude canadienne sur l'alimentation totale 4.39

Conformité aux bonnes pratiques cliniques et application de celles-ci : une approche proactive par la promotion de la conformité 4.40

Feuille de route concernant la règlementation canadienne des animaux vivants issus de la biotechnologie et de leurs produits 4.41

Détermination rapide et précise de la puissance du vaccin contre la varicelle au moyen de l'amplification en chaîne par polymérase quantitative 4.42

Le fragment A de la protéine CRM_{197} présente des différences structurales frappantes par rapport au domaine catalytique de la toxine diphtérique de type sauvage, comme le révèle la spectroscopie RMN 4.43

Analyse par microréseau du contenu génique des souches de *Pseudomonas* utilisées en biotechnologie 4.44

« Schématisation » des résumés présentés aux Forums scientifiques tenus de 2002 à 2010 .... 4.45

Feuille de route concernant la règlementation canadienne des microorganismes issus de la biotechnologie et de leurs produits 4.46

Plan de gestion des produits chimiques

Correction d'échantillon à des fins de représentativité et modélisation des habitudes alimentaires : des effets significatifs sur les doses journalières d'acrylamide? 5.01

Suivi des modifications du protéome plasmatique associées à l'issue de la grossesse 5.02

SPD émergents dans l'eau potable canadienne – Résultats d'une étude nationale sur les sous-produits de désinfection et sur certains contaminants émergents (2009-2010) 5.03

Sources de métaux, spéciation et bioaccessibilité dans les milieux résidentiels.......5.04

À noter : Dans cette publication, les directions générales de Santé Canada sont représentées par les sigles suivants :

DGSPNI : Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits
DGSESC : Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
DGPSA : Direction générale des produits de santé et des aliments
DGPS : Direction générale de la politique stratégique
DGRP : Direction générale des régions et des programmes
DGAPCR: Direction générale des affaires publiques, de la consultation et des communications
DGSG : Direction générales des services de gestion

Autres acronymes:

ARLA: Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ASPC: Agence de santé publique du Canada
IRSC : Instituts de recherche en santé du Canada

1.01 Mécanismes de l'obésité chimio-induite : accent sur le dexaméthasone et le BPA

E. Atlas[1], L. Pope[1] et M.G. Wade[1]

[1] Division de la détermination des dangers, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le taux d'obésité et de maladies connexes augmente rapidement au Canada. S'il est vrai que des facteurs liés au mode de vie (alimentation, manque d'exercice, etc.) contribuent nettement au phénomène, de plus en plus de données montrent cependant que le stress et la pollution peuvent également jouer un rôle. Nous avons mis au point un test sur culture cellulaire qui pourrait être utilisé pour évaluer les produits chimiques afin de voir s'ils peuvent augmenter la formation de cellules adipeuses chez les personnes exposées. Nous avons utilisé ce test pour montrer qu'un produit chimique courant, le bisphénol A, peut accroître la formation de cellules adipeuses. Ce test aidera Santé Canada à réduire l'exposition des Canadiens aux perturbateurs endocriniens.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS : Les facteurs à l'origine de l'épidémie d'obésité en Amérique du Nord sont assez mal connus. Un apport calorique excessif et le manque d'exercice sont de toute évidence des déterminants importants. Il reste que de plus en plus de données indiquent que le stress et l'effet toxique des produits chimiques peuvent jouer un rôle. Nous avons examiné des marqueurs génétiques précoces et l'interaction des hormones du stress et du bisphénol A sur la formation de cellules adipeuses. Nous avons étudié les mécanismes moléculaires précoces qui médient les effets des facteurs adipogènes (p. ex. hormones du stress, étudiées à l'aide du dexaméthasone ou DEX) sur l'adipogenèse afin de mettre au point un test de détection des substances chimiques potentiellement adipogènes.

PLAN/MÉTHODES/DESCRIPTION : Nous avons utilisé des préadipocytes 3T3 L1 pour ces études. Nous avons établi un modèle sans sérum et déterminé la plus faible dose de DEX nécessaire pour induire une différenciation. De l'ARN a été extrait assez tôt à différents moments après l'initiation de la différenciation. Nous avons confirmé la formation de cellules adipeuses dans ces conditions dans des incubations parallèles en examinant l'accumulation de graisses et l'expression de marqueurs protéiques (aP2 et adipsine). La capacité des substances chimiques d'agir comme obésogènes potentiels a également été examinée au moyen du BPA, utilisé comme substance chimique modèle. Des cellules ont été traitées par le BPA en l'absence ou en présence d'une faible dose de dexaméthasone.

PRODUITS/RÉSULTATS : Plusieurs gènes susceptibles d'être responsables de l'initiation de l'adipogenèse ont été identifiés et confirmés à l'aide de la RT-PCR. De faibles concentrations de BPA ont interagi de façon synergique avec de faibles doses de DEX pour induire la différenciation. Le co-traitement par le BPA a entraîné une augmentation significative de l'activation transcriptionnelle du récepteur des glucocorticoïdes (RG) par rapport à l'usage exclusif de DEX.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Ces études ont permis d'identifier plusieurs gènes cibles qui pourraient être des marqueurs précoces de la différenciation. Elles renforcent en outre l'idée que certaines substances chimiques comme le BPA de même que d'autres facteurs environnementaux devraient faire l'objet d'un examen et ce, dans un environnement hormonal approprié, si l'on veut comprendre tout leur danger potentiel. Comme les cellules adipeuses contribuent au syndrome métabolique, nos résultats corroborent l'hypothèse suivant laquelle des substances chimiques peuvent contribuer à l'épidémie d'obésité et aux risques pour la santé qui y sont associés.

1.02 Effet du taux de fermentation des fibres alimentaires sur la consommation à court terme d'aliments et sur la réponse des hormones intestinales chez des rats mâles

J. Wu, BSc[1], L. Kenney, MSc[2] , K. Storey, PhD[1], S. Brooks, PhD[1,2], et A. Aziz, PhD[2,3,4]

[1] Département de biologie, Faculté des sciences, Université Carleton
[2] Division de la recherche en nutrition, Bureau des sciences de la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Département des neurosciences, Faculté des sciences, Université Carleton, Ottawa (Ont.)
[4] Programme de nutrition, Faculté des sciences de la santé, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Comme les taux d'obésité ont augmenté dans le monde, les outils potentiels de gestion du poids ont retenu beaucoup l'attention. Un de ces outils peut être la consommation accrue de fibres alimentaires, qui a été associée au maintien du poids. Au nombre des mécanismes possibles qui interviennent, citons une augmentation de la satiété et une réduction de la consommation d'aliments sous l'influence des concentrations d'hormones intestinales. La présente porte sur deux types de fibres alimentaires dont le taux de fermentation varie et vise à mesurer leur effet sur la consommation à court terme d'aliments et sur la réponse des hormones intestinales. Les résultats de cette étude devraient faciliter l'évaluation des fondements scientifiques des allégations santé relatives à la satiété accompagnant certains aliments.

CONTEXTE/OBJECTIF : Les stratégies nutritionnelles qui augmentent la satiété et réduisent la consommation d'aliments pourraient se révéler un outil potentiel pour la gestion de poids. La forte consommation de fibres alimentaires est associée à des concentrations d'hormones intestinales qui influent sur l'apport alimentaire. Toutefois, l'effet des fibres alimentaires semble dépendre à la fois du degré et de la vitesse de leur fermentation dans le gros intestin. La présente étude examine l'effet de matières fermentescibles sur la consommation à court terme d'aliments, l'accent étant mis sur l'association entre le taux de fermentation et les hormones intestinales.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Trois cent quarante-quatre rats mâles Fisher (âgés de 7 semaines) suivront des diètes caloriquement appariées contenant soit de la cellulose (témoins), 10 % de son de blé (SB) ou 5 % de fructo-oligosaccharides (FOS) pendant 3 semaines avant le début des tests. Le SB et les FOS renferment la même quantité totale de matières fermentescibles mais leur taux de fermentation diffère. Après la période d'adaptation, les rats recevront par gavage quatre précharges de nutriments (glucose, protéine de petit-lait, huile de canola et eau) à des jours différents. La consommation à court terme d'aliments (2 h), la réponse des hormones intestinales (GLP-1, PYY, ghréline) après 30 minutes et l'apport alimentaire quotidien total seront mesurés. Après un jeûne pendant la nuit, les animaux seront euthanasiés 30 minutes après avoir reçu soit une précharge de glucose ou une précharge d'eau. Des échantillons de sang et de tissus (tube digestif et hypothalamus) seront prélevés pour des analyses ultérieures.

PRODUITS : Des mesures de l'apport alimentaire, du poids et de la composition corporels et des dosages des hormones intestinales seront effectués durant l'été et au début de l'automne. Nous nous attendons à ce que chez les rats ayant reçu la diète FOS, la suppression de la consommation d'aliments soit plus grande après les précharges de nutriments; selon nous, cet effet est lié aux concentrations d'hormones intestinales.

PROCHAINES ÉTAPES/RÉPERCUSSIONS : Dans des études futures, on pourrait examiner le rôle direct des hormones intestinales dans la réponse à l'ingestion d'aliments en administrant des antagonistes des récepteurs hormonaux. Les résultats de cette étude devraient aider à évaluer les fondements scientifiques des allégations santé relatives à la satiété qui accompagnent certains aliments.

1.03 Esters d'acides gras de glycidol dans les aliments : mise au point d'une méthode d'analyse

A. Becalski[1], S. Feng[1], B.P-Y. Lau[1] et T. Zhao[1]

[1] Division de la recherche sur les aliments, Bureau d'innocuité des produits chimiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Des études récentes ont révélé la présence de glycidol (lié sous forme d'esters d'acides gras) dans de nombreuses graisses et huiles raffinées de même que dans des produits contenant des graisses et huiles, tels que les préparations lactées pour nourrissons. Les esters d'acides gras de glycidol pourraient en théorie être hydrolisés dans le glycidol d'origine dans le tube digestif. Le glycidol est un époxyde classé par le CIRC dans le groupe 2A – probablement cancérogène pour les humains.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS : Des esters d'acides gras de glycidol ont été détectés dans des huiles transformées à des concentrations allant jusqu'à 20 ppm, de même que dans de l'huile riche en diglycérides, à des concentrations atteignant 250 ppm (données pour le Japon et les É.-U.). Des esters de glycidol se forment durant la transformation/le raffinage des huiles commerciales. Le glycidol est un mutagène à action directe et un cancérogène multisite chez les rongeurs, mais aucune étude épidémiologique ou clinique n'a été publiée sur le glycidol chez les humains. On ne dispose d'aucune donnée sur les concentrations d'esters de glycidol au Canada. Les méthodes actuelles de GC-MS pour le dosage du glycidol lié nécessite une dérivatisation et sont sujettes à la formation d'artefacts alors que les méthodes actuelles de LC-MS pèchent par un manque de robustesse.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Une nouvelle méthode basée sur la LC-MS/MS a été mise au point. Cette méthode intègre une technique de dilution isotopique pour doser les cinq analytes cibles : les esters de glycidol des acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique et linolénique. Aux fins de l'analyse, des échantillons contenant 10 mg d'huile ont été additionnés d'analogues deutérés d'esters de glycidol et purifiés par une chromatographie en deux étapes sur silice C18 et silice normale. Un extrait sec a été redissous dans 250 µL de solvant, et 15 µL ont été injectés sur une colonne C18 avec élution dans le méthanol. Pour la détection des esters d'acides gras de glycidol cibles, nous avons eu recours à la technique de surveillance de réactions multiples (MRM) en mode d'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI) avec 2 transitions ioniques pour chaque analyte.

PRODUITS/RÉSULTATS : La méthodologie a été mise à l'essai sur des réplicats d'huile d'olive vierge, qui ne contenaient pas d'esters de glycidol et la limite de détection de la méthode était de 0,125 ppm pour chaque analyte.

Le principal avantage de cette méthode tient au fait qu'on ne retrouve pas dans les chromatogrammes de la MS/MS les pics fallacieux présents dans les chromatogrammes de la LC-MS.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : La méthode sera appliquée au relevé des esters d'acides gras de glycidol dans les aliments sur le marché au Canada. Elle pourrait être raffinée si on ajoute une étape de pré-concentration, qui éliminerait la plupart des triglycérides et des diglycérides de l'échantillon.

1.04 L’exposition de gamètes mâles à de l’acide folique alimentaire altère le bilan en folate des descendants

N.A. Behan[1] et A.J. MacFarlane[1,2,3]

1 Division de la recherche en nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Département de biologie, Université Carleton, Ottawa (Ont.)
3 Département de biochimie, de microtechnologie et d’immunologie, Université d’Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Depuis que l’enrichissement de la farine blanche en acide folique (AF) a été imposé en 1998, l’incidence des malformations du tube neural a diminué de 46 %. Une proportion importante de la population générale a cependant un bilan en folate qui dénote un fort apport en AF. Nous visons à déterminer l’effet de la déficience en AF et de la supplémentation en AF sur le bilan en folate de populations non ciblées, à savoir les mâles et leurs descendants. Nous avons constaté que les descendants mâles de souris mâles exposés à un apport insuffisant en AF *in utero* ou lors du sevrage présentaient une concentration accrue de folate dans les tissus, même s’ils recevaient une diète témoin, ce qui indique que les gamètes mâles sont sensibles à la programmation métabolique par l’AF.

OBJECTIF : Examiner l’effet de la déficience en acide folique et de la supplémentation en AF durant la grossesse ou après le sevrage sur le métabolisme du folate et l’expression génétique dans le foie de descendants mâles.

MÉTHODE : Des souris mâles BALB/c consanguines (F1) dont la mère avait reçu une diète sans AF (0 mg/kg) ou additionnée d’AF (6 mg/kg) ont été sevrées 21 jours après leur naissance et sont passées à une diète contenant suffisamment d’AF (2 mg/kg). Des souris mâles BALB/c consanguines dont la mère avait reçu une diète contenant suffisamment d’AF ont été sevrées 21 jours après leur naissance et sont passées à une diète contenant insuffisamment, suffisamment ou additionnée d’AF. Des souris mâles F1 ont gardé cette diète pendant 14 semaines, ont été accouplées avec une femelle et nécropsiées trois semaines plus tard. Des souriceaux mâles (F2) ont été sevrés 21 jours après leur naissance pour ensuite recevoir une diète contenant suffisamment d’AF, ils ont été accouplés avec une femelle à l’âge de 8 semaines et nécropsiés. Des souriceaux mâles (F3) ont été sevrés 21 jours après leur naissance et sont passés à une diète contenant suffisamment d’AF et ont été nécropsiés à l’âge de 8 semaines. Des échantillons de sang, de tissu du côlon et du foie ont été prélevés. Une analyse par Q-PCR de Folr1, Slc19a1 et PCFT a été effectuée. La concentration de folate dans les tissus a été calculée à l’aide d’un test microbiologique.

RÉSULTATS : Les concentrations de folate dans le foie et les globules rouges avaient augmenté de 10 à 15 % et de 15 à 20 %, respectivement, dans les souris F2/F3 issues de mâles F1 exposés à un apport insuffisant *in utero* ou lors du sevrage comparativement à des souris exposées à une diète adéquate *in utero* ou lors du sevrage. La supplémentation n’exerçait aucun effet. Les résultats de la Q-PCR n’ont révélé aucune différence dans les transporteurs hépatiques de folate.

CONCLUSIONS : Les données indiquent que les gamètes mâles exposés à un apport insuffisant en acide folique durant la période fœtale/néonatale ou après le sevrage sont programmés pour produire des descendants qui séquestrent le folate. Une analyse par biopuce nous éclairera sur les mécanismes sous-tendant ce phénotype métabolique. Environ 70 % des Canadiens avaient une déficience en folate ou un bilan marginal avant l’enrichissement obligatoire, ce qui indique que les enfants nés après 1998 dont le père souffrait auparavant d’une déficience en AF peuvent être programmés pour séquestrer le folate.

1.05 Une supplémentation en zinc supérieure à l'apport maximal tolérable n'abaisse pas le bilan en cuivre chez les garçons

J. Bertinato, PhD[1], J. Randall Simpson, PhD, RD[2], L. Sherrard, BSc[1], J. Taylor[1], L.J. Plouffe[1], D. Van Dyke, BASc[1], M. Geleynse, BASc, RD[1], Y.Y. Dam, BASc, RD[1], P. Murphy, MSc[2], C. Knee, MSc[2], L. Vresk, MSc, RD[2], N. Holland, MSc[2], H. Quach, MSc[2], D.R. Mack, MD[3], M. Cooper, PhD, RD[1], M.R. L'Abbé, PhD[4], et S. Hayward[5]

1 Bureau des sciences de la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Département des relations familiales et de la nutrition appliquée, Université de Guelph (Ont.)
3 Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ont.)
4 Département des sciences nutritionnelles, Faculté de médecine, Université de Toronto, Toronto (Ont.)
5 Bureau de l'intégration des politiques alimentaires et des sciences, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'apport maximal tolérable (AMT) est la plus forte dose quotidienne susceptible de ne pas présenter de risque pour la santé. Lorsque la dose dépasse l'AMT, le risque potentiel d'effets indésirables peut croître. De nombreux experts pensent que les AMT actuels pour le zinc (Zn) chez les enfants sont trop faibles. Dans la présente étude, des garçons ont reçu des suppléments de Zn, et les effets indésirables sur le bilan en cuivre (Cu) ont été recherchés. La supplémentation en Zn a augmenté la prise de poids et n'a pas diminué le bilan en Cu. Ces résultats montrent qu'il est nécessaire de réévaluer les AMT pour le Zn chez les enfants.

OBJECTIFS : Le Zn est un nutriment essentiel qui joue un rôle important dans la croissance et le bon fonctionnement de nombreux processus physiologiques. Un apport excessif en Zn peut cependant réduire l'absorption du Cu et entraîner une déficience en Cu. Un bilan faible en Cu a été le paramètre utilisé par l'Institut of Medecine (IOM) pour établir l'AMT pour le Zn chez les adultes. Des enquêtes nutritionnelles révèlent qu'une forte proportion de jeunes enfants ont des apports en Zn qui dépassent les AMT, ce qui dénote soit un problème de surcharge en Zn chez les enfants ou indique que les AMT actuels sont trop faibles. Dans la présente étude, nous avons examiné les effets de la supplémentation en Zn sur la croissance (taille et poids) et les biomarqueurs du bilan en Zn et en Cu chez des garçons.

PLAN : Des garçons en santé vivant à Guelph (Ontario) et âgés de 6 à 8 ans ont reçu un placebo (n = 10) ou 5 mg (n = 10), 10 mg (n = 9) ou 15 mg (n = 8) de Zn par jour pendant 4 mois dans le cadre d'un essai clinique à double insu, contrôlé par placebo (ISRCTN77377400). La plus forte dose de Zn dépassait l'AMT actuel pour ce groupe d'âge (soit 12 mg/jour). Nous avons prélevé des échantillons de sang et d'urine au début (niveaux de référence), au milieu et à la fin de la période de supplémentation en vue d'évaluer le bilan en Zn et en Cu.

RÉSULTATS : Les garçons qui avaient reçu un supplément de Zn présentaient un plus grand changement dans la concentration urinaire de Zn par rapport au niveau de référence que ceux qui avaient reçu le placebo ($P < 0{,}05$). Les garçons ayant reçu un supplément de Zn avaient également pris plus de poids. Une évaluation de l'état nutritionnel en Cu au moyen de biomarqueurs classiques (Cu plasmatique, activité de la céruloplasmine plasmatique, activité érythrocytaire de la superoxyde dismutase à Cu/Zn) et d'un nouveau biomarqueur (ratio érythrocytaire des protéines CCS/SOD1) du bilan en Cu n'a révélé aucune réduction du bilan en Cu à la suite de la supplémentation en Zn.

RÉPERCUSSIONS : Ces données regroupées montrent que l'administration d'un supplément de 5 à 15 mg/jour de Zn a augmenté le gain de poids chez les garçons de 6 à 8 ans sans exercer d'effets négatifs sur le bilan en Cu. Ces résultats soulignent la nécessité de réexaminer les AMT actuels pour le Zn chez les enfants qui ont été établis par l'IOM.

1.06 Dosage du magnésium, du calcium, du sodium et du potassium dans des eaux embouteillées vendues à Ottawa, Canada

J. Bertinato, PhD[1], et J. Taylor[1]

[1] Bureau des sciences de la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : De nombreux Canadiens ne consomment pas assez de magnésium (Mg) et de calcium (Ca) et peut-être de potassium (K). Les Canadiens consomment par contre trop de sodium (Na). Dans la présente étude, nous avons mesuré la teneur en ces minéraux d'une série exhaustive d'eaux embouteillées vendues à Ottawa, Canada. La teneur en sels minéraux variait considérablement d'une eau embouteillée à l'autre, ce qui indique que le choix de l'eau de boisson peut influer sur les réserves physiologiques de ces minéraux chez les personnes vulnérables.

OBJECTIFS : L'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (cycle 2.2) (ESCC 2.2) effectuée en 2004 était une enquête nutritionnelle nationale qui visait à déterminer les apports nutritionnels des Canadiens. La présente étude a montré que de nombreux Canadiens ont des apports insuffisants en Mg et en Ca et peut-être en K. En revanche, les Canadiens consomment trop de Na. L'eau de boisson peut contribuer énormément aux apports alimentaires totaux en sels minéraux. Pour avoir une bonne idée des quantités de sels minéraux fournies par les eaux embouteillées, nous avons mesuré leur teneur dans des eaux plates, des eaux aromatisées et des eaux enrichies de nutriments vendues à Ottawa, Canada.

MÉTHODES : Des eaux embouteillées ont été achetées dans de grands supermarchés, des dépanneurs et auprès de distributeurs d'eaux embouteillées entre le 5 et le 30 novembre 2010. Les concentrations de minéraux ont été mesurées par spectrométrie d'absorption atomique dans la flamme (Mg, Ca et K) ou spectrométrie d'émission atomique de flamme (Na). Le pourcentage des valeurs de référence pour le Mg, le Ca, le Na et le K qui pouvait être atteint a été estimé pour chaque source d'eau. Nous avons également déterminé les erreurs en pourcentage des concentrations de minéraux signalées sur les étiquettes.

RÉSULTATS : Les concentrations de Mg, Ca et Na variaient, entre 0 et 103, 306 et 429 mg/L, respectivement. Toutes les eaux plates contenaient peu de K (< 28 mg/L), alors qu'un certain nombre d'eaux aromatisées et enrichies de nutriments présentaient des concentrations plus élevées (> 250 mg/L). Une estimation du pourcentage des valeurs de référence qui pouvait être apporté par chaque source d'eau a révélé que de nombreuses eaux pouvaient contribuer de façon importante à l'apport recommandé en ces minéraux si elles étaient régulièrement consommées. Une comparaison des concentrations mesurées de minéraux avec les niveaux signalés sur les étiquettes des eaux embouteillées a montré qu'il y avait une forte concordance pour la plupart des eaux (erreur de moins de 20 %), mais qu'il y avait des écarts importants dans le cas de certaines eaux.

RÉPERCUSSIONS : Ces données montrent qu'une vaste gamme d'eaux embouteillées achetées par les consommateurs canadiens ont une teneur variable en Mg, Ca, Na et K, ce qui indique que le choix de l'eau de boisson peut influer sur le bilan physiologique en ces minéraux chez les personnes qui consomment peu ou beaucoup de ces minéraux.

1.07 Caractérisation de l'usage hors étiquette de médicaments chez les nouveau-nés selon l'index anatomique et les indications

K.B. Nguyen[1], B. Njie[1] et D. Clapin[2]

1 Direction des politiques, de la planification et des affaires internationales, Bureau des initiatives pédiatriques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Conseiller scientifique de la DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Cette étude examine les produits répertoriés dans le SickKids Formulary afin de déterminer les facteurs contribuant aux profils avantages-risques de l'usage hors étiquette de médicaments chez les nouveau-nés. L'usage d'un médicament est considéré comme « hors étiquette » lorsqu'il est prescrit pour une indication qui n'a pas été approuvée par Santé Canada. Quatre-vingt-neuf médicaments ont été classés à l'aide de deux systèmes standard : ATC et AMFS. Nous avons comparé ensuite la fréquence de rapports spontanés d'effets indésirables (EI) aux cinq classes de médicaments les plus courants dans chaque système. Cette étude vise à générer des hypothèses, et les observations recueillies pourraient être utilisées pour examiner les questions de politique pour l'usage hors étiquette de médicaments chez les enfants.

OBJECTIF : Caractériser l'usage hors étiquette de médicaments chez les nouveau-nés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Trois sources standard d'information sur les médicaments ont été utilisées : le SickKids Drug Handbook de 2009-2010 et le Formulary, qui dressent la liste de 89 médicaments utilisés pour des indications hors étiquette chez les nouveau-nés; la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada qui fournit des liens avec les monographies de produit; et le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, qui présente des extraits des monographies de produit. Grâce à ces sources, on peut comparer l'usage hors étiquette, l'usage approuvé par voie de règlement et l'extrait de l'information approuvée qui est couramment utilisé pour les usages conformes aux indications figurant sur l'étiquette. Les médicaments sont classés au moyen de deux systèmes : Index anatomique thérapeutique chimique (ATC), qui regroupe les médicaments selon la catégorie anatomique (selon l'organe, l'appareil ou le système cible), et l'American hospital Formulary Service (AHFS), qui regroupe les médicaments selon l'indication (raison valide pour prescrire un médicament). Pour chaque produit, la fréquence des rapports spontanés d'EI est obtenue par le biais de la Base de données en ligne de Canada Vigilance sur les effets indésirables.

RÉSULTATS : Le formulaire ou la liste de médicaments fournit de l'information qui peut être classée en plusieurs regroupements distincts : stratification du risque en fonction de l'état de santé du patient, effets de la classe, toxicité, efficacité, arrêt, interactions médicamenteuses, restriction de la prescription et instruction pour la préparation officinale. Un examen préliminaire a révélé que plus les classes de médicaments étaient utilisées (classes les plus nombreuses comme les anti-infectieux, les médicaments pour l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux), plus la fréquence des rapports spontanés était élevée.

CONCLUSION : Une liste de 89 médicaments utilisés chez les nouveau-nés pour une indication ne figurant pas sur l'étiquette a été examinée et classée selon deux systèmes différents. L'information qualitative, obtenue par le biais de la pratique clinique, fait ressortir plusieurs thèmes qui sont liés au risque. Il semble y avoir une corrélation entre la prévalence des classes de médicaments et l'augmentation des taux de rapports de RI. Les recherches futures sur l'usage hors étiquette de médicaments devraient porter plus précisément sur les médicaments qui sont utilisés fréquemment et pour des usages non étayés par des données suffisantes, en particulier si des problèmes connus d'innocuité, le coût élevé des médicaments, l'entrée récente sur le marché et une commercialisation à grande échelle soulèvent d'autres préoccupations.

1.08 Analyses métabolomiques et protéomiques de biomarqueurs chez les personnes présentant des pathologies qui augmentent leur vulnérabilité aux polluants atmosphériques

P. Kumarathasan, PhD[1]; A. Bielecki, MSc[1]; P. Gupta, MSc[1]; G. Saravanabhavan, PhD[2]; E. Blais, BSc[1]; et R. Vincent, PhD[3]

[1] Laboratoire de protéomique, Bureau des sciences de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Section de la biosurveillance nationale, Bureau de surveillance des substances chimiques, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Laboratoire de toxicologie de l'inhalation, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les biomarqueurs sont des indicateurs de changements dans les systèmes biologiques qui sont causés par des contaminants environnementaux ou une pathologie. Nous tentons d'identifier les profils de biomarqueurs chez les personnes présentant certaines pathologies afin d'avoir une meilleure idée de leur vulnérabilité potentielle aux polluants environnementaux. Nos analyses révèlent qu'un certain nombre de biomarqueurs liés au stress oxydatif et à l'inflammation sont présents en concentrations élevées chez les patients asthmatiques et hypertendus. On sait que ces problèmes de santé accroissent le risque d'effets indésirables associés aux polluants atmosphériques. Cette recherche aidera à mieux comprendre l'interaction des polluants et des processus morbides dans des populations vulnérables, qui est une importante cible des stratégies de gestion du risque.

CONTEXTE : L'exposition à des polluants atmosphériques dans l'air ambiant est associée à des effets indésirables sur la santé (p. ex. morbidité et mortalité respiratoires et cardiovasculaires), notamment chez les personnes hypertendues, asthmatiques, diabétiques et obèses. Nous avons avancé l'hypothèse que la perturbation pathologique de mécanismes biologiques pourrait expliquer la vulnérabilité de certains sujets aux polluants. Cette étude visait à comparer, au moyen d'analyses métabolomiques et protéomiques, des marqueurs biologiques des voies mises en cause dans les effets indésirables de contaminants, marqueurs qui sont présents dans le sérum de sujets présentant des pathologies définies censées les prédisposer à des réactions indésirables aux polluants.

MÉTHODE : Des échantillons de sérum de sujets en santé et de sujets présentant des pathologies définies ont été obtenus dans le commerce (N = 6/groupe/sexe) et ont fait l'objet d'une analyse pour mesurer le stress nitratif et oxydatif et les biomarqueurs de l'inflammation à l'aide des techniques HPLC-CoulArray et de la puce à protéines. Le marqueur de l'oxydation des lipides, le 8-isoprostane, a été dosé par EIA. Les principaux effets et interactions de la maladie et du sexe sur les concentrations de biomarqueurs ont été analysés par ANOVA à deux facteurs.

RÉSULTATS : Le métabolite modifié par oxydation, la m-tyrosine, et le métabolite modifié par stress nitratif, la N-tyrosine, étaient présents à des concentrations élevées ($p < 0,05$) dans le sérum de sujets atteints d'asthme, d'hypertension et de diabète, comparativement aux taux dans le sérum de sujets en santé. De même, les concentrations de la métalloprotéinase-1 matricielle-1 (MMP-1), de la protéine chimiotactique monocytaire-1 et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire étaient significativement élevées ($p < 0,05$) chez les asthmatiques par rapport aux sujets en santé. La concentration de MMP-1 était également élevée chez les sujets hypertendus ($p < 0,05$), alors que celle de la 8-isoprostane était élevée chez les sujets asthmatiques ($p < 0,05$).

INCIDENCES/CONCLUSIONS : Les biomarqueurs du stress oxydatif, du stress nitratif et de l'inflammation sont présents en fortes concentrations chez les sujets atteints de maladies qui accroissent la vulnérabilité à la pollution atmosphérique, par exemple l'asthme, l'hypertension et le diabète. Il est intéressant de noter que le stress nitratif et oxydatif ainsi que l'inflammation sont des mécanismes d'action connus des contaminants atmosphériques, comme le NO_2, l'O_3 et les particules. Nos observations nous aideront à mieux comprendre

les bases biologiques de la vulnérabilité de sous-populations et devraient faciliter les interventions.

1.09 Adoption de nouvelles doses journalières estimées pour la population canadienne

Y. Bonvalot, PhD[1,2], et B. Langlet, MSc[1]

1 Division des lieux contaminés, DGRP, Santé Canada, Montréal (Qc)
2 Université de Montréal (Qc)

RÉSUMÉ : La Division des lieux contaminés de Santé Canada participe à la révision et à l'élaboration de nouvelles recommandations pour la qualité des sols en fonction de la santé (RQSS). Le processus d'élaboration de RQSS repose en partie sur les doses journalières estimées (DJE), qui évaluent l'exposition naturelle concomitante habituelle aux substances chimiques provenant de toutes les sources connues ou soupçonnées (air, eau, sol, poussière, aliments et produits de consommation) et via toutes les voies d'exposition connues ou soupçonnées (inhalation, ingestion, contact cutané) chez le Canadien moyen. Au lieu d'utiliser une approche déterministe pour établir les DJE, nous avons élaboré une méthode probabiliste et nous la présenterons ici avec ses forces, ses limites et les améliorations à y apporter dans le futur.

OBJECTIFS : Évaluer les nouvelles doses journalières estimées pour la population canadienne requises pour qu'on puisse établir des recommandations pour la qualité des sols en fonction de la santé humaine.

MÉTHODES : Pour chaque substance chimique faisant l'objet d'une révision ou d'une mise à jour des RQSS, un examen approfondi de toutes les bases de données canadiennes disponibles portant sur l'air, l'eau, la poussière et les aliments a été effectué au moyen de recherches dans les publications scientifiques et la documentation parallèle. La validité scientifique de tous les articles existants, des rapports non publiés et des bases de données a été évaluée à l'aide d'un outil d'évaluation de la qualité mis au point expressément à cette fin. Après la sélection finale des données clés, nous avons estimé tous les paramètres de distribution des concentrations dans l'environnement et tous les paramètres de la distribution physiologique utilisés dans les équations servant au calcul des DJE. Nous nous sommes servis du logiciel complémentaire Crystal Ball pour Excel pour les simulations de Monte Carlo, et des distributions probabilistes des DJE ont été obtenues pour chacun des cinq groupes d'âge des récepteurs humains de Santé Canada.

RÉSULTATS : Au lieu de dériver des DJE déterministes, nous avons obtenu des distributions probabilistes multimédia au moyen d'une approche complètement transparente et systématique. Le travail a déjà été mené à bien pour neuf substances chimiques ou espèces (baryum, béryllium, cadmium, chrome total et hexavalent, plomb, nickel, chlorure de vinyle, zinc).

CONCLUSION : Il s'agit d'une première étape pour établir des DJE canadiennes qui intègrent tous les renseignements pertinents. Or, lorsqu'on utilise ce processus systématique et transparent, il est possible de cerner un grand nombre de limites (lacunes dans les données, limites méthodologiques, absence de corrélation entre les milieux d'exposition, etc.). On peut ainsi classer par ordre de priorité les projets de recherche futurs en vue d'améliorer les DJE de Santé Canada.

1.10 Habitudes alimentaires aux É.-U. et au Canada : répercussions sur l'estimation de l'exposition aux pesticides

P. Brassard, PhD[1], D. Garriguet[2], K. Langlois[2], et E. Lévèque, PhD[1]

[1] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division de l'analyse de la santé, Statistique Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Des études récentes montrent que les Canadiens mangent peut-être plus de fruits et de légumes frais que les Américains. Santé Canada compare donc les habitudes alimentaires dans les deux pays afin de déterminer s'il conviendrait d'élaborer une version canadienne de la Food Commodity Intake Database (FCID) des É.-U., actuellement utilisée dans les deux pays pour évaluer l'exposition aux pesticides. Les résultats de cette comparaison devraient indiquer si la croyance populaire suivant laquelle les habitudes alimentaires des Canadiens et des Américains devraient généralement être les mêmes vu que les denrées alimentaires sont distribuées partout et accessibles à tous sur le marché nord-américain.

CONTEXTE : Des études récentes révèlent que les Canadiens consomment peut-être plus de fruits et de légumes frais que les Américains. Bien que les taux de disparition dans la consommation de fruits et de légumes frais semblent également indiquer une différence similaire, la validité statistique de cette tendance n'a pas été établie. Santé Canada compare donc les habitudes alimentaires dans les deux pays.

MÉTHODE : La présente étude examine la consommation d'aliments et d'ingrédients communs dans la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) des É.-U. et l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC 2.2) afin de déterminer les différences significatives entre les deux pays en ce qui concerne les aliments prêts-à-manger. Pour ce faire, nous avons créé une liste commune de définitions d'aliments qui sont exactement équivalentes dans les deux bases de données et, à partir de cette liste, nous avons élaboré une série de catégories alimentaires communes. La consommation de chaque catégorie d'aliments est ensuite calculée pour des sous-groupes prédéfinis classés selon l'âge et le sexe. Il est essentiel de disposer de méthodes d'estimation de la variance pour évaluer la signification et ces méthodes doivent tenir compte du plan des enquêtes respectives. Nous utiliserons des méthodes bootstrap pour estimer les erreurs-types et les intervalles de confiance dans l'ESCC. La NHANES des É.-U. emploie des unités masquées de la variance à des fins similaires.

RÉSULTATS : Nous évaluerons la croyance populaire selon laquelle les habitudes alimentaires des Canadiens et des Américains devraient en général être les mêmes, vu que les denrées alimentaires sont distribuées partout et accessibles à tous sur le marché nord-américain.

INCIDENCES ET CONCLUSION : Les résultats de cette étude montreront si les différences entre la consommation aux É.-U. et au Canada justifient la création d'une version canadienne de la Food Commodity Intake Database (FCID) des É.-U. actuellement utilisée par les deux pays pour évaluer l'exposition alimentaire aux pesticides.

1.11 Médicaments biologiques issus de la moléculture végétale - comment se frayer un chemin vers le marché canadien

T. Burton[1], F. Cornel[1], N. Irobi[1], S. Khamisa[1], H. MacDonald-Piquard[1], D. Petrin[1], D. Rodrigues[2], S. Sontakke[1], E. Tackaberry[1], O. Tounekti[1] et K. Nath[1]

1 Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 L'inspectorat du DGPSA, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La moléculture végétale (MV) est une nouvelle plate-forme de production de médicaments qui utilise des plantes manipulées génétiquement pour produire des protéines à usage thérapeutique. Pendant que la plante génétiquement modifiée croît, elle fabrique les protéines du gène qui a été inséré, et ces protéines sont par la suite extraites de la plante.

Santé Canada est en train d'élaborer un document d'orientation qui expliquera la façon dont les exigences relatives aux présentations diffèrent dans le cas des médicaments biologiques issus de la moléculture végétale, à cause des risques particuliers qui existent avant la récolte et durant la récolte des plantes.

Santé Canada diffuse les documents suivants à des fins de consultation : 1) caractéristiques proposées pour le cadre réglementaire de la MV au Canada; 2) exigences proposées pour les présentations de produits de la MV.

QUESTION : Santé Canada reconnaît que la MV est un procédé de fabrication émergent, au moyen duquel des protéines thérapeutiques sont produites dans des plantes au moyen de la technologie de recombinaison de l'ADN. Santé Canada diffuse un certain nombre de documents d'orientation pour aider les promoteurs de produits à interpréter les lois et règlements touchant la commercialisation des médicaments biologiques au Canada. Il n'existe actuellement aucun document d'orientation portant expressément sur les différences dans les procédés de fabrication requis pour les médicaments biologiques d'origine végétale. La mise au point de produits pour ces médicaments biologiques au Canada en est maintenant au stade de l'essai clinique de phase II.

MÉTHODE : Santé Canada est en train d'élaborer un document d'orientation qui interprétera les règlements existants visant les médicaments et intégrera les notions d'innocuité et de qualité applicables aux plantes dans l'évaluation réglementaire des médicaments biologiques issus de la MV qui sont destinés au marché canadien. Santé Canada diffuse ces concepts proposés dans le cadre d'une consultation préliminaire.

PRODUIT : Santé Canada propose : 1) les caractéristiques du cadre réglementaire spécifique pour la MV au Canada et 2) des exigences pour la présentation de produits de la MV (dossier Common Technical Document), pour les pratiques de fabrication en amont et en aval. Ces concepts visent à s'assurer qu'on élabore et met en œuvre un système adéquat de la gestion de la qualité qui intègre les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les lignes directrices de base (Santé Canada, *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication* – Édition 2009). L'évaluation de produits pour les médicaments biologiques issus de la MV devrait tenir compte expressément des risques particuliers à cette nouvelle plate-forme de production de médicaments, notamment ceux associés à la conception des produits et aux stades avant et pendant la récolte des plantes. Le promoteur devrait démontrer comment il satisfait aux exigences relatives à la présentation de produits de la MV afin de respecter les exigences générales en matière de présentation touchant l'innocuité, l'efficacité et la qualité. La demande proposée d'information s'applique aux présentations de drogues nouvelles. Un sous-ensemble de ces données devrait être fourni pour les demandes d'essais cliniques.

PROCHAINES ÉTAPES : Santé Canada tiendra compte de tous les commentaires reçus durant la consultation préliminaire. Santé Canada devrait soumettre la version préliminaire du document d'orientation à une consultation externe en 2012.

1.12 Bisphénol A dans le placenta et le foie de fœtus humains

X.-L. Cao[1], J. Zhang[1], G.M. Cooke[1], I.H.A. Curran[1] et C.G. Goodyer[2]

[1] Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Centre de santé de l'Université McGill – Institut de recherche de l'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Qc)

RÉSUMÉ : Bien qu'on ait facilement accès à de l'information sur l'exposition au bisphénol A (BPA) de la population générale, y compris des nourrissons, on connaît relativement peu de choses encore sur l'exposition du fœtus humain au BPA durant la gestation. Dans cette étude préliminaire, nous avons analysé des échantillons de tissus de placenta et de foie de fœtus humains pour détecter le BPA libre et total, afin de fournir pour la première fois de l'information sur l'exposition du fœtus humain au BPA du début jusqu'au milieu de la gestation et sur le transfert du BPA du placenta humain au fœtus.

OBJECTIFS : Rechercher la présence de BPA dans des tissus placentaires et des tissus hépatiques de fœtus humains afin de fournir de l'information sur l'exposition *in utero* au BPA.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Des échantillons de placenta humain (n = 21, 12,3-20 semaines d'âge fœtal (sAF)) et de foie fœtal (n = 21, 11,3-22 sAF) ont été prélevés après une interruption facultative de la grossesse entre 1998 et 2006 dans l'agglomération urbaine de Montréal (Québec) après l'obtention d'un consentement éclairé par écrit. Les tissus ont été placés dans des flacons stériles et congelés instantanément dans un bain de glace sèche/acétone; initialement conservés à l'Université McGill (-80 °C), ils ont ensuite été transférés dans de la glace sèche à Santé Canada pour leur traitement. L'Université McGill et Santé Canada ont approuvé le caractère éthique du prélèvement et de l'utilisation des tissus fœtaux et placentaires humains. La présence de BPA libre et total a été recherchée dans les tissus humains par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse après traitement par la β-glucuronidase (pour le dosage du BPA total), extraction par solvant, extraction en phase solide et dérivatisation à l'anhydride acétique.

PRODUIT/RÉSULTATS : Du BPA a été détecté dans 86 % des 21 échantillons de placenta; les concentrations de BPA libre dans les échantillons positifs variaient entre 0,60 ng/g à 64 ng/g, la moyenne étant de 9,5 ng/g et la médiane de 3,0 ng/g; la concentration de BPA conjugué atteignait 7,8 ng/g. Du BPA a également été détecté dans la plupart des 21 échantillons de foie de fœtus; les concentrations de BPA libre dans les échantillons positifs variaient entre 1,3 et 27 ng/g, la moyenne étant de 8,5 ng/g et la médiane de 3,2 ng/g. Du BPA conjugué a également été décelé dans la plupart des échantillons de foie où l'on a mesuré le BPA total, les concentrations variant entre 0,64 et 20 ng/g, la moyenne étant de 3,9 ng/g et la médiane de 1,5 ng/g.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Cette étude montre clairement que le BPA est présent dans des échantillons de foie de fœtus humains, ce qui constitue la première preuve directe de l'exposition du fœtus humain au BPA dès le troisième mois de vie fœtale.

1.13 Présence du bisphénol A dans des échantillons d'aliments représentatifs de l'alimentation totale et estimations de la dose journalière

X.-L. Cao[1], C. Perez-Locas[2], G. Dufresne[2], G. Clement[2], S. Popovic[1], F. Beraldin[2], R.W. Dabeka[1] et M. Feeley[1]

[1] Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire régional du Québec, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Longueuil (Qc)

RÉSUMÉ : Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'étude de l'alimentation totale constitue la stratégie la plus rentable pour évaluer les apports alimentaires réel en substances chimiques toxiques et importantes du point de vue nutritionnel. Dans la présente étude, des échantillons composites d'aliments représentatifs de l'alimentation totale ont fait pour la première fois l'objet d'un dosage du bisphénol A (BPA), et les résultats ont été utilisés pour estimer les apports alimentaires en BPA pour différents groupes d'âge-sexe dans des populations au Canada.

OBJECTIFS : Rechercher la présence de BPA dans des échantillons composites d'aliments représentatifs de l'alimentation totale et estimer les apports alimentaires en bisphénol A dans des populations canadiennes.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Des aliments dans diverses catégories (produits laitiers, viandes, poisson, volaille, fruits, légumes, aliments pour bébés, etc.) ont été recueillis dans la ville de Québec en 2008 et ont été préparés pour la consommation et combinés dans des composites alimentaires. La présence de BPA a été recherchée dans les composites alimentaires par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse après extraction par solvant, extraction en phase solide et dérivatisation avec l'anhydride acétique.

PRODUIT/RÉSULTATS : Du BPA a été détecté dans 55 des 154 échantillons testés. La plus forte concentration de BPA a été relevée dans le poisson en conserve (106 ng/g), suivi du maïs en conserve (83,7 ng/g), des soupes en conserve (22,2 - 44,4 ng/g), des fèves au lard en conserve (23,5 ng/g), des pois en conserve (16,8 ng/g), du lait évaporé en conserve (15,3 ng/g) et des viandes froides en conserve (10,5 ng/g). Les concentrations de BPA dans des échantillons composites d'aliments pour bébés étaient faibles, soit 2,75 ng/g dans des préparations lactées en conserve pour nourrissons et 0,84 – 2,46 ng/g dans les aliments pour bébés en pot. Du BPA a également été détecté dans certains aliments non vendus en conserve ou en pot, tels que la levure (8,52 ng/g), la poudre à pâte (0,64 ng/g), certains fromages (0,68 – 2,24 ng/g), des pains et certaines céréales (0,40 - 1,73 ng/g) et des aliments prêts-à-manger (1,1 - 10,9 ng/g). Les apports alimentaires en BPA étaient faibles pour tous les groupes d'âge-sexe, variant entre 0,17 et 0,33 µg/kg de poids corporel/jour pour les nourrissons, entre 0,082 et 0,23 µg/kg de poids corporel/jour pour les enfants de 1 à 19 ans et entre 0,052 et 0,081 µg/kg de poids corporel/jour pour les adultes.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Des concentrations relativement élevées de BPA ont été retrouvées surtout dans les échantillons composites contenant des aliments en conserve. Du BPA était également présent dans certains aliments non vendus en conserve ou en pot. Les apports alimentaires de BPA ont été estimés comme étant bien en deçà de la dose journalière admissible de 25 µg/kg poids corporel/jour établie provisoirement par Santé Canada pour tous les groupes d'âge-sexe.

1.14 Effets de l'exposition prolongée à la mycotoxine ochratoxine A (OTA) sur l'expression génique dans les reins de souris de type sauvage et de souris transgéniques prédisposées au cancer

I. Curran[1], S. Gurofsky[1], V. Liston[1], A. Nunnikhoven[1], C. Qiao[2] et G.Bondy[1]

[1] Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Bureau de l'intégration des politiques alimentaires et des sciences, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Nous avons produit des souris prédisposées au cancer pour réduire les coûts, raccourcir la durée des études et fournir des données mécanistes servant à évaluer la cancérogénicité de substances chimiques. Des souris hétérozygotes p53 transgéniques (TG) ont été testées à la Direction des aliments. Dans les souris TG et les souris de type sauvage (TS) correspondantes, l'OTA exerçait un effet néphrotoxique et cancérogène sur le rein qui causait des lésions et des modifications dans la biochimie rénale. Sur le plan physiologique, les souris TG étaient légèrement plus sensibles à l'OTA que les souris TS. Les données de cette étude 1) faciliteront la prise de décisions sur l'utilisation future des souris TG et 2) fourniront des renseignements sur la toxicité moléculaire de l'OTA qui pourront être utilisés dans l'évaluation du risque.

OBJECTIF : Fournir des données sur la toxicité moléculaire du mode d'action de l'OTA au moyen de souris hétérozygotes p53 TG.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Des souris mâles TG et TS ont été exposées à des concentrations de 0, 0,5, 2 ou 10 mg/kg d'OTA dans leur diète pendant 26 semaines. Leurs reins ont été prélevés lors de la nécropsie, et de l'ARN a été isolé dans les groupes de souris TS et TG exposées à toutes les doses. L'ARN de souris témoins et 2,0 mg/kg PC (TS et TG) ont été marqués et hybridés sur des biopuces de souris Agilent 22k. Les puces ont été normalisées et des changements dans l'expression génique ont été mesurés avec une valeur p corrigée en fonction d'un taux de fausse découverte (FDR) de $< 0,05$. Une analyse des voies critiques des gènes significativement modifiés comparant les souris témoins et 2,0 mg/kg PC de souris TS et TG a été effectuée par Ingenuity Pathway Analysis. Plusieurs marqueurs géniques de lésions rénales ont fait l'objet d'une surveillance spécifique par RT-PCR au moyen de la technologie TaqMan.

RÉSULTATS : Une analyse sur biopuces de l'expression génique dans les reins de souris TS et TG a révélé que 420 gènes chez les souris TS et 371 gènes chez les souris TG (filtration : $p \leq 0,05$; facteur de variation $\geq 1,5$) étaient significativement touchés lorsqu'on comparait les souris traitées par OTA et les souris témoins.

La comparaison des souris traitées et des souris témoins a permis de détecter des gènes communs dans les deux souches de souris; ils étaient au nombre de 261. L'analyse des voies critiques indique que les principales fonctions de réseau touchées étaient la mort cellulaire ainsi que la croissance et la prolifération cellulaires. Les gènes spécifiquement contrôlés comme marqueurs de lésions rénales étaient tous altérés chez les souris exposées à la dose moyenne.

CONCLUSIONS : La comparaison des gènes touchés révèle l'existence de différences possibles entre les souris TG et les souris TS dans les voies menant à la néphrotoxicité de l'OTA. Des analyses plus approfondies ont été entreprises pour déterminer si ces différences sont indicatrices du mode d'action de l'OTA.

1.15 Acide folique dans les céréales pour petit-déjeuner au Canada

J. Deeks, R. Klutka et M. Verreault[1]

[1] Bureau des sciences de la nutrition, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Des échantillons de céréales pour petit-déjeuner des marques les plus vendues ont été prélevés, combinés en composites et analysés pour déterminer leur teneur en nutriments dans le cadre du Programme d'échantillonnage et d'évaluation des éléments nutritifs du Canada (PEEENC). Contre toute attente, les résultats montrent que la majorité des céréales pour petit-déjeuner qui sont enrichies d'acide folique renferment des concentrations jusqu'à 700 % supérieures à celles prescrites.

CONTEXTE : Les céréales pour petit-déjeuner ont été choisies comme aliment prioritaire parce que c'est un aliment couramment consommé et un véhicule populaire pour l'enrichissement. Bien que l'enrichissement de ces céréales ne soit pas obligatoire, des règlements stipulent quels nutriments peuvent être ajoutés et dans quelle proportion. La quantité des nutriments ajoutés devrait se situer dans un rayon de 10 % de la valeur prescrite. Une politique d'enrichissement discrétionnaire a été proposée, d'où la nécessité de disposer de données de base sur les véhicules d'enrichissement potentiels pour faciliter la surveillance future. L'aide financière pour le prélèvement et le traitement des échantillons a été fournie par des fonds ciblés pour l'enrichissement des aliments.

MÉTHODE : Des données sur les parts de marché ont révélé que 76 marques se partageaient plus de 85 % des quantités vendues de céréales pour petit-déjeuner. Des échantillons composites de ces céréales (3 lots différents) ont été prélevés et analysés pour mesurer la présence de folate et d'acide folique naturels au moyen d'une méthode LC-MS/MS, qui permet de quantifier les deux fractions simultanément. Ces analyses ont été entreprises dans le laboratoire régional de Santé Canada à Longueuil.

PRODUITS : L'enrichissement des céréales pour petit-déjeuner est volontaire, mais selon le *Règlement sur les aliments et drogues*, la quantité d'acide folique ajouté ne devrait pas dépasser 60 µg/100 g de céréales. Le résultat de nos dosages de l'acide folique a révélé que sur les 76 marques de céréales testées, 60 contenaient de l'acide folique ajouté. Quatre d'entre elles renfermaient moins de 90 % de la quantité requise; 25 contenaient une quantité d'acide folique dépassant de 120 à 200 % la quantité requise et les 28 marques restantes dépassaient de 200 à 729 % la valeur prescrite de 60 µg/100 g de céréales.

RÉPERCUSSIONS : Les données semblent indiquer qu'il est nécessaire de mieux contrôler les procédés d'adjonction d'acide folique aux céréales pour petit-déjeuner. Bien qu'il ait été établi que l'acide folique réduit le risque de malformations du tube neural, la consommation d'une quantité excessive de folate a été associée dans certaines études au risque de développer différents types de cancers dans divers groupes de la population. Ces résultats confirment ceux d'une étude universitaire publiée en 2010. Un examen plus approfondi du risque s'impose.

1.16 Accumulation tissulaire de produits chimiques à la suite de l'exposition prénatale et/ou postnatale à des mélanges de contaminants environnementaux

D. Desaulniers, PhD[1], N.Q. Li, PhD[1], K. Leingartner, BSc[1], A. Leblanc, BSc[1], L. Marro, PhD[1] et G.-h. Xiao, PhD[1]

[1] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les effets indésirables des produits chimiques sont souvent attribués à leur accumulation dans certains tissus. Dans le cadre d'une vaste étude examinant les effets sur la santé, à l'âge adulte, de rats exposés dans les premiers stades de la vie à des mélanges de contaminants environnementaux (préparés à partir du profil observé dans le sang humain), nous faisons état des différences entre la composition des mélanges administrés et celle des mélanges mesurés dans le sang, le sérum et le foie. Le partage chimique entre les liquides était fonction des taux de lipides et d'érythrocytes. Les concentrations observées chez l'adulte provenaient en partie de l'exposition prénatale, mais surtout de l'exposition postnatale. Ces résultats nous aident à mieux comprendre le partage chimique, la toxicité des mélanges et la détermination de la période critique d'exposition.

OBJECTIF : Le fait de connaître la dose interne qui découle du protocole d'exposition et du partage des substances dans divers tissus permet de mieux interpréter les enquêtes toxicologiques. L'étude a pour objectif de présenter les différences entre la composition du mélange administré et celle du mélange mesuré dans le sang, le sérum et le foie des rats exposés *in utéro* ou après la naissance.

MÉTHODE : Des rats ont été exposés, *in utéro* et/ou pendant la lactation, à des produits chimiques par l'ajout, dans la nourriture des mères rates, de l'un des trois mélanges de produits chimiques suivants (préparés à partir du profil observé dans le sang humain de produits chimiques omniprésents hérités du secteur industriel) : 1) un mélange « M » comprenant 14 BPC, 12 pesticides organochlorés et du méthylmercure; 2) un mélange « AhR » comprenant 14 agonistes du récepteur des hydrocarbures aromatiques (BPC non substitués en *ortho*, PCDD, PCDF) et 3) un mélange « 0,5MAhR » comprenant une demi-concentration du mélange « M », en plus du mélange « AhR ». Les concentrations tissulaires ont été mesurées par chromatographie en phase gazeuse. En ce qui concerne les effets biologiques, trois mesures de l'activité enzymatique du foie ont été prises : EROD, BROD et PROD.

RÉSULTATS : Le partage chimique de certaines substances était fonction des taux d'érythrocytes et de lipides des échantillons. Par exemple, l'hexachlorobenzène et le BPC153, chez les mâles adultes, représentaient respectivement 29 % et 15 % des produits chimiques dans le sang, mais 6 % et 21 % dans le sérum. Curieusement, l'exposition *in utéro* a contribué à l'accumulation des produits chimiques mesurés dans le sang 21 jours après la naissance. Par exemple, les concentrations de BPC153 atteignaient 0,09 ng/ml, 1,7 ng/ml et 53 ng/ml, respectivement, chez les rats du groupe témoin, les rats exposés *in utéro* seulement et ceux exposés avant et après la naissance. L'enrichissement du mélange 0,5M par le mélanger AhR n'a pas modifié la persistance chimique ni l'activité des enzymes du foie en raison, peut-être, de la concentration inattendue du BPC126, un contaminant du 0,5M.

CONCLUSIONS : Ces résultats sur le partage chimique entre les tissus, la dose interne et la détermination de la période critique d'exposition au cours du développement nous aideront à mieux comprendre la toxicité des mélanges et nous permettront d'interpréter avec plus de précision les données sur la toxicité et leur incidence sur les politiques.

1.17 Les effets de la perturbation de l'hormone thyroïdienne sur le développement cérébral de la souris au début de la gestation

H. Dong, PhD[1], S.-H. You, PhD[2], R. Thomas Zoeller, PhD[3], A. Williams, MSc[4], M.G. Wade, PhD[1] et C.L. Yauk, PhD[5]

1 Division de l'établissement des dangers, BSRSE, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Translational Research Center, University of Pennsylvania Sch Med, É.-U.
3 Molecular & Cellular Biology Program, University of Massachusetts, Amherst, Mass., É.-U.
4 Division des études sur la population, BSRSE, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
5 Division des études mécanistes, BSRSE, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'hormone thyroïdienne (HT) est cruciale pour le développement cérébral. De nombreuses substances chimiques perturbant l'équilibre endocrinien peuvent modifier la concentration en HT et entraîner des déficiences cognitives et comportementales. À l'heure actuelle, les méthodes qui permettent de détecter de tels effets sont laborieuses et coûteuses. Nous avons examiné l'effet de la modification de la concentration en HT sur les gènes exprimés dans le cerveau en développement afin d'identifier des marqueurs des troubles neurodéveloppemen-taux causés par cette perturbation. Nous avons trouvé, dans le cerveau des fœtus de souris, 160 gènes sensibles à des changements de la concentration en HT. Ces observations nous en apprennent davantage sur la façon dont la perturbation de l'HT compromet le développement du cerveau. Ces résultats peuvent servir à identifier des marqueurs biologiques sensibles aux perturbateurs de l'hormone thyroïdienne.

OBJECTIF : L'objectif à long terme de cette étude est de comprendre quels sont les effets nocifs, sur le cerveau, des produits chimiques qui agissent comme perturbateurs de l'hormone thyroïdienne (HT) et d'identifier des biomarqueurs de l'exposition à ces perturbateurs. Dans le cadre de cette étude, nous avons identifié les gènes régulés par l'HT dans le cortex de fœtus en fin de gestation.

MÉTHODES : Nous avons provoqué, chez des souris C57BL/6 gravides, une hypothyroïdie transitoire au moyen d'un traitement avec des médicaments antithyroïdiens administrés pendant trois jours (à partir du 13e jour de gestation [G13]); groupe « hypo ») ou une hyperthyroïdie transitoire par injection d'HT (au jour G15, 12 heures avant de les sacrifier; groupe « hyper »). Un troisième groupe (« hypo+ ») a reçu les deux traitements, alors que le groupe témoin n'a reçu que le véhicule. Le cortex de l'hémisphère gauche a été prélevé afin de mesurer les taux de T4, tandis que celui de l'hémisphère droit a servi à l'extraction de l'ARN. L'expression globale des gènes a été analysée à l'aide des puces à ADN Affymetrix et l'analyse des miARN a été réalisée au moyen des puces Agilent. Le logiciel R a servi à effectuer l'analyse statistique.

RÉSULTATS : La concentration en HT dans le cerveau était considérablement réduite dans le groupe hypo, et augmentée dans les groupes hypo+ et hyper, par rapport au groupe témoin. L'analyse typologique a révélé que les modèles d'expression génique du groupe témoin et du groupe hypo étaient semblables, tandis que ceux des groupes hypo+ et hyper avaient formé des grappes distinctes. Les groupes hypo+ et hyper avaient en commun 29 gènes significativement altérés, par rapport au groupe témoin. Nous avons confirmé 7 de ces 8 gènes par la méthode RT-PCR (les résultats de l'analyse par puces à ADN ont été confirmés à 88 %). L'expression des miARN a été analysée dans le groupe témoin et le groupe hyper. Le traitement à l'HT a augmenté l'expression de la plupart des miARN. Les miR-693/30/302 ont présenté les hausses les plus marquées.

CONCLUSIONS : Les gènes touchés par la modification de la concentration en HT sont impliqués dans des voies cruciales pour le développement neurologique, notamment l'activation du récepteur de l'hormone thyroïdienne, la potentialisation à long terme et la signalisation de la neurotrophine et de la reelin. Les miARN dont l'expression est altérée jouent un rôle dans la libération de neurotransmetteurs et dans le comportement neurologique. Ces observations nous éclairent sur l'altération du développement cérébral provoquée par les produits chimiques qui agissent comme perturbateurs de l'HT. D'autres recherches sur ces gènes et sur les miARN permettront d'identifier d'éventuels biomarqueurs de la perturbation de l'HT dans le cerveau en développement.

1.18 Projet TeleForm sur le diabète et la grossesse (PTDG)

E.C. Enros, MSc, RD[1], M. McCauley, BA[1] et S. Khan, PhD[2]

[1] Direction des programmes communautaires, DGSPNI, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Politiques, planification et analyse stratégiques, DGSPNI, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le diabète gestationnel a été reconnu comme un enjeu important par les communautés des Premières nations, les intervenants et les programmes de la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits (DGSPNI). Le projet TeleForm sur le diabète et la grossesse (PTDG) évalue un nouveau procédé de collecte de données dans les réserves visant à recueillir les renseignements nécessaires à l'élaboration des programmes et des politiques. À l'heure actuelle, des accords de partage des données ont été signés avec six communautés des Premières nations, qui ont transmis, par télécopieur, un questionnaire d'une page comprenant des données sur 106 grossesses terminées. Le PTDG est une initiative communautaire qui soutient la prise de décisions fondées sur des données probantes, à l'échelle communautaire et fédérale, par la collecte de données sur la clientèle.

CONTEXTE : Bien que les données probantes obtenues récemment semblent indiquer que la prévalence accrue de diabète gestationnel chez les femmes des Premières nations pourrait jouer un rôle clé dans le risque futur de diabète de type 2 et d'obésité, il existe peu de données sur les indicateurs connexes de l'état de santé et sur les processus de soins dans les réserves. L'une des grandes priorités de la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits (DGSPNI) est d'aider les communautés des Premières nations et les communautés inuites à recueillir et à transmettre des données qui permettront d'orienter les politiques et les programmes à l'échelle communautaire et fédérale. Le projet TeleForm sur le diabète et la grossesse (PTDG) permet d'évaluer une nouvelle méthode de collecte de données dans les réserves.

MÉTHODES : Six communautés des Premières nations participent à ce projet. La période de collecte de données s'étend de janvier 2011 à décembre 2012, et la méthode comporte cinq éléments : 1) un guide à l'intention des communautés visant à fournir des données de base; 2) un accord de partage des données; 3) un formulaire d'une page à télécopier; 4) un diagramme de processus donnant une description graphique des processus de soins de santé communautaires; 5) des rencontres régulières avec les communautés et les intervenants afin d'assurer une approche collaborative pour la détermination des besoins et pour la collecte et l'interprétation des données.

RÉSULTATS : En juin 2011, les accords de partage des données ont été signés, les guides à l'intention des communautés et les diagrammes de processus ont été achevés et 106 formulaires TeleForm ont été transmis, par télécopieur, au bureau national de la DGSPNI. Ces formulaires comprennent des données sur :

- (clientèle) les facteurs de risque modifiables, notamment l'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, la consommation de multivitamines et la prise de poids de la mère;
- (services de santé) les fournisseurs de services et les pratiques de dépistage du diabète gestationnel;
- l'issue des grossesses, comme les complications, le poids à la naissance et l'allaitement.

RÉPERCUSSIONS : La collecte de données se poursuit et les données préliminaires seront présentées au Forum scientifique de Santé Canada. Le PTDG est un exemple de projet communautaire participatif ayant été réalisé grâce à une participation très active et à un appui soutenu des communautés des Premières nations.

1.19 Mise au point d'un essai avec des billes pour le dépistage sérologique à haut débit chez les primates non humains

A. Sherring[1], D. Bogdanovic[1], W. Decker[1], J. Fournier[2], P. Sandstrom[1] et S. Faucher[1]

[1] Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie, ASPC, Ottawa (Ont.)
[2] Division des services scientifiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les primates non humains (PNH) sont des modèles animaux importants pour la recherche sur le sida. La présence de virus indigènes comme le virus de l'herpès B constitue une grave menace pour les personnes qui manipulent les animaux en raison du taux élevé de mortalité. Le virus spumeux simien (VSS), un autre virus présent chez les macaques sauvages et en captivité, compromet grandement les travaux sur les cellules, puisqu'il transforme les cellules en culture. D'autres rétrovirus tels que le SIV, le STLV-1 et le SRV-1 figurent également sur la liste des agents pathogènes ciblés dans les colonies servant à la recherche contre le cancer et le sida. Nous avons mis au point un essai immunologique multiplex destiné au dépistage sérologique chez les PNH; cet outil permettra de maintenir une colonie exempte d'un agent pathogène donné.

OBJECTIF : Mettre au point un essai immunologique avec des billes pour le dépistage sérologique du virus de l'herpès B, du VSS, du STLV-1, du SIV et du SRV-1 afin de former et de maintenir, au sein de la colonie de PNH, des macaques crabiers exempts de virus spécifiques.

MÉTHODES : Des préparations antigéniques (de virus ou de lysats cellulaires) ont été fixées par liaison covalente à des billes (Luminex) et utilisées dans une analyse 9-plex pour le dépistage sérologique (*n* = 163) d'échantillons prélevés en 2010 sur des PNH de SC. Des billes recouvertes d'ASB et de lysats de cellules infectées par une substance témoin ont servi de témoins négatifs. Les sérums témoins réagissant à chaque virus ont servi à la mise au point de l'essai. Le procédé a fait appel à un appareil robotisé distribuant une solution liquide et lavant les billes (Hudson Robotics). Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par une méthode immunologique commerciale avec transfert sur membrane (DIA) et par une analyse de transfert de Western mise au point à l'interne.

RÉSULTATS : Des anticorps dirigés contre le virus de l'herpès B ont été détectés dans tous les échantillons témoins positifs (n = 5) (titres 900 à > 10 000) et aucun n'a été détecté dans les échantillons témoins négatifs (n = 7). L'essai avec des billes a donné d'aussi bons résultats que le transfert de Western pour la détection des anticorps dirigés contre le VSS (*n* = 5 positifs, *n* = 2 négatifs). Une concordance a été observée entre les résultats obtenus par essai immunologique multiplex et par DIA/transfert de Western. Tous les sérums contenaient des anticorps dirigés contre le VSS, sauf celui d'un groupe choisi de macaques maintenu exempt de ce virus. Quatre échantillons ont réagi au HTLV-1 et un autre, aux billes recouvertes du SIV. Aucune réactivité au SRV-1 n'a été détectée. Des analyses de confirmation sont en cours pour les échantillons qui ont montré une réactivité aux anticorps.

CONCLUSION : Cet essai immunologique 9-plex avec des billes a donné d'excellents résultats par rapport aux analyses classiques. Le dépistage des anticorps dirigés contre chacun des cinq virus a pu être effectué dans l'ensemble de la colonie dans un laps de temps beaucoup plus court et à un coût bien inférieur à celui des analyses classiques. En ce qui concerne la colonie de PNH de SC, cet essai immunologique multiplex s'est révélé un outil précieux, tant pour la santé des animaux que pour la sécurité des travailleurs.

1.20 Effets sanitaires des contaminants du Nord et de la consommation d’alcool chez un modèle de rongeur des maladies métaboliques et cardiovasculaires humaines

M. Florian, PhD[1], J. Yan, PhD[1], I. Petrov, MSc[1], D. Caldwell, PhD[2], M. Coughlan[1], L. Mahemuti, MSc[1], N.Li, PhD[3], W. Willmore, PhD[4] et X. Jin, PhD[1]

[1] Division de la recherche toxicologique, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division des services scientifiques, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Division de l’établissement des dangers, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[4] Départements de biologie et de chimie, Université Carleton, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le rôle des contaminants du Nord (CN) dans l’apparition des maladies métaboliques et cardiovasculaires et l’interaction avec la consommation d’alcool ont été examinés à l’aide d’un modèle de rat. Les données préliminaires indiquent que les CN peuvent altérer le métabolisme et/ou le transport lipidique ainsi que le traitement de l’insuline pancréatique, ce qui est conforme à l’apparition des maladies métaboliques et cardiovasculaires.

CONTEXTE/QUESTION(S) : Au cours des dernières décennies, les populations des régions nordiques ont été exposées à des concentrations élevées de contaminants du Nord (CN) comme les biphényles polychlorés et les métaux lourds, principalement par la consommation de poissons et de mammifères marins contaminés. Parallèlement, on a observé une augmentation de la prévalence de l’obésité, de l’hypertension, du diabète et des maladies cardiovasculaires. Bien que des modifications du mode de vie et de l’alimentation aient été associées à la prévalence de maladies chroniques, il reste à déterminer si l’exposition aux CN joue également un rôle et si les habitudes de vie telles que la consommation d’alcool peuvent moduler les effets des CN. La présente étude examine ces questions à l’aide d’un modèle de rongeur des maladies métaboliques et cardiovasculaires humaines.

PLAN/MÉTHODE : On a acclimaté des rats JCR mâles, obèses et âgés de huit semaines à un régime AIN93G purifié. Les animaux ont été traités soit par l’ajout d’alcool à 10 % à l’eau potable, soit par de l’eau potable uniquement, pendant six semaines. À partir de la troisième semaine de traitement avec de l’alcool, les animaux ont reçu par voie orale un mélange de 23 CN (MCN) à 0 mg/kg p.c./j (huile de maïs), 1,6 mg/kg p.c./j ou 16 mg/kg p.c./j pendant quatre semaines. Tout au long de l’étude, le poids corporel et la consommation d’eau/d’alcool ont été mesurés quotidiennement. La consommation de nourriture a été mesurée chaque semaine. Le sang et les organes ont été prélevés et pesés à la fin de l’étude. On a effectué une analyse des échantillons de tissu afin de mesurer les taux sanguins et sériques de MCN, de glucose, d’insuline et d’éthanol, ainsi que les marqueurs biochimiques cliniques.

PRODUITS/RÉSULTATS : Les taux sériques de MCN augmentaient avec la dose de MCN et correspondaient généralement aux taux de MCN observés dans le sang des Inuits. Les taux sériques de MCN étaient habituellement plus faibles chez les rats traités avec de l’alcool que chez les autres. Le MCN à 16 mg/kg p.c. a entraîné une légère diminution du gain pondéral et de la consommation d’eau et de nourriture, en particulier chez les rats qui n’ont pas reçu d’alcool. Qu’il y ait eu ou non consommation d’alcool, cette dose de MCN a eu pour effet d’augmenter sensiblement le poids absolu et le poids relatif du foie, le poids relatif des reins et les taux sériques d’éthanol. Le MCN a aussi provoqué une baisse des taux sériques d’insuline, de cholestérol, de triglycérides, de HDL et de LDL.

1.21 Identification automatisée des mutations de l'ADN répété en tandem par analyse d'image

R. Gagné[1], A. Rowan-Carroll[1] et C.L. Yauk[1]

[1] Division des études mécanistes, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'évaluation du risque toxicologique des produits chimiques présents dans l'environnement canadien (réglementée en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*) doit permettre de déterminer leur pouvoir mutagène sur l'ADN. Les produits chimiques qui provoquent des mutations de l'ADN peuvent être considérés « génotoxiques », puisqu'ils pourraient accroître le risque de maladie génétique dans la population exposée. Les mutations peuvent être détectées en triant l'ADN selon la taille à l'aide d'une matrice de gel (électrophorèse en gel). Habituellement, les modifications de la taille de l'ADN sont mesurées manuellement à partir d'images numérisées de l'ADN dans le gel, mais cette méthode demande beaucoup de temps, comporte des risques d'erreur humaine et est inapplicable pour l'analyse de milliers de produits chimiques. Nous avons conçu une solution informatique qui permet d'accroître la vitesse et le degré d'exactitude du procédé, rendant ainsi possible la détection de la génotoxicité des milliers de produits chimiques présents dans l'environnement canadien.

CONTEXTE/OBJECTIFS : Les gels d'agarose sont utilisés en laboratoire pour détecter, dans des cellules uniques, les mutations dans les loci de séquences d'ADN à motif simple répétées en tandem et amplifiées (SRTA). Le dénombrement des mutations SRTA est un procédé laborieux qui peut entraîner des erreurs de mesures en raison de la capacité limitée de l'œil humain de mesurer l'intensité des taches. Les pistes du gel contiennent des allèles uniques et des étalons de taille internes pour l'ADN de référence. Les gels sont analysés par transfert de Southern, sondés, puis les images sont numérisées. Généralement, les mutations sont détectées par la mesure directe de la distance entre les bandes de référence et les bandes des échantillons, dans chaque piste, au moyen d'une règle. Lorsque les images sont numérisées, l'intensité des pixels (de 0 à 255, en niveau de gris) est facile à distinguer. Par conséquent, les distances entre les bandes de référence internes et les bandes à analyser peuvent être mesurées avec une plus grande certitude et une meilleure reproductibilité.

MÉTHODE : Nous avons utilisé une combinaison du logiciel ImageJ des NIH et du logiciel R de CRAN afin d'effectuer l'analyse. Un module d'extension a été conçu pour l'ImageJ, qui a produit un script R permettant de réaliser l'analyse statistique. Le logiciel ImageJ a servi à lire l'image, à saisir les pistes d'intérêt et à identifier les bandes d'intérêt. Une partie de l'outil analytique actuel d'ImageJ (analyse->gel) a été utilisée pour produire un histogramme de l'intensité des pixels le long des pistes. Le programme permet à l'utilisateur de sélectionner un script R pouvant fonctionner avec un minimum d'intervention. Dans le logiciel R, nous avons utilisé un algorithme de lissage suivi du calcul du 1er dérivé. Une expression normale a par la suite servi à trouver les pics qui correspondaient aux bandes dans le gel. Les expressions normales sont des modèles qui peuvent rapidement repérer des motifs dans les données séquentielles. La distance entre les bandes (p. ex., entre les bandes d'intérêt et les étalons de taille internes) a été calculée à partir du sommet des pics. L'initialisation a été utilisée pour estimer la variabilité et pour calculer la probabilité que la piste contienne un mutant.

RÉSULTATS : Le programme a rapidement repéré les allèles ancêtres et mutants, ainsi que les gains et les pertes d'éléments d'ADN répétés. Il a produit un tableau des résultats fournis par R qui présente les distances entre les bandes et qui circonscrit les bandes mutantes à l'aide d'un indicateur de probabilité.

RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les résultats obtenus par le dénombrement manuel et ceux obtenus à l'aide du présent progiciel seront comparés afin de déterminer la probabilité de faux positifs et de faux négatifs. Une trousse sera produite et mise à la disposition des autres laboratoires qui voudront l'utiliser. Grâce à l'automatisation du procédé de dénombrement, l'application permet de gagner beaucoup de temps et d'améliorer la reproductibilité de l'analyse des mutations SRTA.

1.22 Analyse de traces de métaux lourds dans les produits de santé naturels par ICP-MS

H. Gagnon, BSc[1], L. Dextraze, BSc[1], J. Verreault, BSc[1] et J. Gagnon, MSc[1]

[1] Programme de laboratoire de l'Inspectorat, laboratoire de Longueuil, DGRP, région du Québec, Santé Canada, Longueuil (Qc)

RÉSUMÉ : Puisque les produits de santé naturels (PSN) sont utilisés par une grande partie de la population canadienne, on a constaté qu'une méthode rapide et fiable d'analyse des métaux lourds présents à l'état de traces dans ces produits était nécessaire, et une méthode analytique reposant sur l'ICP-MS a été conçue. Utilisée depuis quelques années, cette méthode s'est révélée fiable et avantageuse par rapport à celle utilisée auparavant. De plus, cette nouvelle méthode permet au Programme des produits de santé naturels d'assurer l'innocuité des produits de santé naturels au Canada.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Dans le cadre de son mandat, le Programme de laboratoire de l'Inspectorat de SC doit fournir des résultats d'analyse chimique fiables afin d'appuyer les inspections et les enquêtes relatives aux PSN. Le dosage de l'arsenic, du cadmium, du plomb et du mercure est l'une des épreuves qui pourraient être réalisées sur les PSN par digestion en milieu ouvert et par absorption atomique avec flamme (AAF). Toutefois, des pertes importantes d'éléments peuvent survenir au cours du procédé de digestion en milieu ouvert, et l'AAF ne peut détecter qu'un seul élément à la fois avec un seuil de détection relativement élevé par rapport à d'autres techniques comme l'ICP-MS. Il fallait donc une méthode plus rapide et efficiente permettant de détecter et de quantifier ces contaminants présents à l'état de trace dans les PSN. Le potentiel de l'ICP-MS pour l'analyse des éléments traces est bien connu. L'ICP-MS permet d'abaisser les seuils de détection et de réduire la durée de l'analyse. Cette technique comporte de grands avantages par rapport aux anciennes techniques telles que l'AAF. L'objectif de ce projet était d'améliorer l'étape de la préparation des échantillons et de concevoir une méthode ICP-MS permettant de déterminer la concentration des métaux lourds présents à l'état de traces dans les PSN.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : L'analyse peut être divisée en trois étapes : la préparation des échantillons, l'analyse instrumentale et l'analyse des données. La préparation des échantillons a été effectuée par digestion aux micro-ondes. Les analyses instrumentales semi-quantitative et quantitative ont été réalisées à l'aide de l'ICP-MS. L'analyse semi-quantitative, qui ne prend que quelques minutes, fournit une caractérisation des éléments présents dans un échantillon, de même que leur concentration approximative. L'information recueillie au cours de cette analyse sert à déterminer quels sont les éléments à quantifier. Dans une analyse quantitative classique, la concentration de chaque élément est déterminée par la comparaison des mesures obtenues pour un isotope donné avec une courbe de calibration externe créée pour cet élément particulier.

PRODUITS/RÉSULTATS : De nombreux échantillons ayant des concentrations de contaminants mesurables par AAF ont été analysés au moyen des deux techniques. Les résultats ont été comparés et jugés équivalents, mais ils ont été obtenus plus rapidement par ICP-MS. En raison des résultats de cette étude et du fait que l'ICP-MS permette d'abaisser les seuils de détection, nous avons adopté la nouvelle méthode. Une vaste gamme de produits de santé naturelle (comprimés, gélules, mélanges végétaux, sirop, etc.) a été analysée (environ 140) et la fiabilité de la méthode est bien établie.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : La méthode conçue pour l'analyse des éléments traces dans les PSN est rapide, précise, exacte et sensible. Elle nous permet de fournir des résultats fiables à l'appui du Programme des produits de santé naturels. Les travaux à venir porteront sur l'élaboration de méthodes de spéciation de l'arsenic et du germanium afin de distinguer les composés organiques et les composés inorganiques contenant ces éléments. L'attrait de la spéciation vient de ce qu'elle s'intéresse à la toxicité des différentes formes rencontrées.

1.23 Détection des dangers de nature chimique par la mesure de la vitesse de réaction et du pouvoir d'interaction entre les produits chimiques et l'ADN

J.M.A Gavina, PhD[1], J. Zhu, PhD[1], A. Nong, PhD[1], M. Rubab[1] et Y.-L. Feng, PhD[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, Bureau de la recherche, de la science et de la santé environnementales, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Il est important de mettre au point des outils permettant d'évaluer rapidement le risque posé à la santé humaine par les produits chimiques polluants. Nous avons mis au point une méthode *in vitro* simple qui permet de mesurer le pouvoir d'interaction relatif et les vitesses de réaction des produits chimiques en utilisant les dommages causés à l'ADN comme biomarqueurs. Nous avons eu recours au pouvoir d'interaction et aux vitesses de réaction pour déterminer la capacité des produits chimiques à endommager l'ADN. Cette méthode permet d'évaluer rapidement le risque potentiel des contaminants environnementaux.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Le processus de catégorisation des produits chimiques du gouvernement canadien permet de déterminer les produits chimiques prioritaires pour l'évaluation et la gestion du risque. Il est important de mettre au point des outils rapides pour détecter les polluants chimiques dangereux et déterminer le risque qu'ils posent. La détermination du risque nécessite habituellement la caractérisation du produit chimique et de longues études de toxicité. Dans la présente étude, nous proposons d'utiliser l'interaction avec l'ADN comme biomarqueur pour estimer le risque relatif posé à l'ADN par les produits chimiques mis à l'essai en utilisant le pouvoir d'interaction et la cinétique de l'interaction entre le produit chimique et l'ADN; l'objectif étant la mise au point d'un outil permettant de déceler rapidement les dangers de nature chimique.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons choisi les produits chimiques suivants pour représenter les produits chimiques dangereux capables de modifier directement l'ADN : le benzo[a]pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde (BPDE), l'éther de phényle et de glycidyle (PGE), la tétrachlorohydroquinone (Cl_4HQ), le méthanesulfonate de méthyle (MMS) et l'oxyde de styrène-7,8 (SO). Nous avons mesuré l'interaction avec l'ADN par CLHP et CL-SM à la suite de la réaction *in vitro* des produits chimiques avec des oligodésoxynucléotides de 20 acides nucléiques et établi les paramètres descriptifs.

PRODUITS/RÉSULTATS : Nous avons détecté une modification de l'ADN par le BPDE, la Cl_4HQ, le MMS, le PGE et le SO. Nous avons calculé les facteurs d'équivalence toxique (PEQ, pour *potency equivalency quotient*) et cinétique (KEQ, pour *kinetic rate equivalency*) pour quantifier l'interaction. Les PEQ comparées au BPDE étaient PGE > Cl_4HQ > MMS > SO pour l'ADNdb et PGE > SO > MMS > Cl_4HQ pour l'ADNsb. Les KEQ, définies comme étant le rapport entre les constantes de vitesse pour la cinétique du premier ordre des substances à l'essai et le BPDE, étaient MMS > SO > PGE > Cl_4HQ pour l'ADNdb et SO ≈ Cl_4HQ ≈ MMS > PGE pour l'ADNsb.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Nous avons mesuré l'amplitude de l'interaction entre l'ADN et les produits chimiques capables de le modifier directement au moyen de la CLHP et nous l'avons quantifiée sous la forme des PEQ et des KEQ. En plus de fournir des données fondamentales sur la réponse en fonction de la dose et sur la cinétique, les résultats pourraient être utilisés pour déterminer rapidement si des produits chimiques potentiellement dangereux sont présents dans l'environnement sans qu'il ne soit nécessaire de procéder à de longues études de toxicité et sans connaissance préalable des composés chimiques présents. Les prochaines étapes comprendront la détection de dangers de nature chimique dans des échantillons environnementaux.

1.24 Détermination des concentrations d'isoflavones par chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse en tandem chez des rats dont l'alimentation comprend des protéines de soja

J.M.A. Gavina, PhD[1], J. Priem, MSc[1], C.M. Wood, MSc[2], C.W. Xiao, PhD[2] et Y.-L. Feng, PhD[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

[2] Division de la recherche sur la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La consommation de soja et de produits à base de soja, de même que de suppléments nutritifs à base de soja, a été associée à des effets favorables sur la santé, comme une diminution des taux de cholestérol et de triglycérides, et à une diminution du risque de diverses maladies, comme le diabète et les maladies cardiovasculaires. Il faut toutefois mener davantage d'études pour identifier et évaluer les composantes bioactives responsables de ces effets favorables sur la santé. Nous avons mis au point une méthode permettant de mesurer les concentrations d'isoflavones dans le sérum de rats dont l'alimentation comprenait des suppléments nutritifs à base de soja. Nous avons pu déceler, de manière reproductible, de faibles concentrations d'isoflavones dans le sérum de ces rats. Les valeurs que nous présentons dans le présent article justifieront la réalisation d'études sur l'innocuité des produits à base de soja et sur les effets sur la santé associés à la consommation de tels produits.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : La génistéine, la glycitéine et la daïdzéine sont les principaux phytoestrogènes que l'on trouve dans le soja. On peut également détecter de l'équol, un métabolite de la daïdzéine, dans le sérum de rats après la consommation de soja. Nous avons donc mis au point une méthode sensible et non biaisée permettant de mesurer la concentration de ces composés dans le sérum de rats soumis à divers régimes alimentaires.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Avant l'analyse, les échantillons de sérum ont été déprotéinés, déconjugués par voie enzymatique, soumis à un processus d'extraction à l'acétate d'éthyle, séchés puis reconstitués. La séparation a été effectuée à l'aide d'un appareil Agilent 1200 LC (colonne Kinetex, 2,6 µm, PFP; 50 × 2,1 mm DI, 100 A) couplé à un spectromètre de masse API 4000 QTRAP dans une solution d'acide formique à 0,1 % dans de l'eau (A) et de l'acétonitrile (B) à raison de 0,6 mL/min par élution graduée (0-3 min, 17,5-50 % B; 3-4 min, 50-95 % B, 4-5 min, isocratique à 95 % B pour laver la colonne, 5-6 min, retour à 17,5 % B; 6-10 min, rééquilibration à 17,5% B). Les concentrations d'analytes ont été mesurées au moyen d'un détecteur UV (258 nm) et par MRM (daïdzéine 255 → 65; glycitéine 285 → 242; génistéine 271→ 91; équol 243 → 123 *m/z*) de façon simultanée. Nous avons utilisé de la daïdzéine marquée au deutérium (-d3, 258→93), de la génistéine marquée au deutérium (-d4 275→93) et de l'équol marqué au deutérium (-d4 247→ 125 *m/z*) comme témoins internes. Nous avons utilisé la 4-méthyl-umbelliférone comme témoin interne pour la glycitéine (177→ 77 *m/z*).

PRODUITS/RÉSULTATS : La méthode que nous avons élaborée a révélé un intervalle d'étalonnage dynamique linéaire de 10 à 5 000 ng/mL, le seuil de détection s'étendant de 24 à 33 ng/mL dans le sérum de rat. Nous avons obtenu un bon degré de précision en utilisant du sérum de rat surchargé, les taux de récupération allant de 91 à 100 %.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Cette méthode permet de déterminer de manière sensible, spécifique et fiable les concentrations sériques d'isoflavones chez des rats soumis à un régime alimentaire comprenant des protéines de soja.

1.25 Mise au point d'une méthode *in vitro* permettant de détecter des inhibiteurs de protéines de transport membranaires de l'hormone thyroïdienne ou des inhibiteurs de récepteurs de l'hormone thyroïdienne

M. Gerdes[1], E. Atlas[1], A. Kawata[1] et M.G. Wade[1]

[1] Division de l'établissement des dangers, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Des chercheurs de partout au monde tentent actuellement de mettre au point des épreuves rapides permettant de détecter les substances chimiques capables d'altérer la fonction hormonale. L'hormone thyroïdienne (TH) est une hormone qui joue un rôle majeur dans le développement du cerveau du fœtus. Les substances qui perturbent le mécanisme par lequel la TH pénètre dans les cellules cibles et/ou qui perturbent l'activation du récepteur de la TH peuvent nuire au développement normal du cerveau. Nous avons mis au point une épreuve faisant appel à une culture de cellules génétiquement modifiées qui nous permet de détecter rapidement les substances pouvant avoir l'un ou l'autre des effets précités.

CONTEXTE/OBJECTIFS : La perturbation des voies de signalisation associées à l'hormone thyroïdienne (TH) lors de périodes sensibles du développement fœtal ou de la jeune enfance peut nuire au développement normal de divers organes, dont le cerveau. Des chercheurs de partout au monde tentent de mettre au point des méthodes qui permettraient d'identifier les substances chimiques qui pourraient avoir un effet sur la signalisation associée à l'hormone thyroïdienne. Nous avons mis au point une méthode qui nous permet d'identifier les substances chimiques qui perturbent le mécanisme par lequel la TH pénètre dans les cellules ou qui perturbent l'interaction de la TH avec son récepteur.

MÉTHODE : Nous avons mis au point une épreuve faisant appel à un plasmide rapporteur en utilisant des cellules COS7 transfectées de façon transitoire. Ces cellules ont été co-transfectées avec les plasmides suivants : 1) un plasmide exprimant les récepteurs alpha ou bêta de la TH humaine (hTHR); 2) un plasmide rapporteur exprimant le gène codant la luciférase (pDR4-Luc) contrôlé par des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE); 3) un plasmide exprimant le gène codant la luciférase chez *Renilla* pour contrôler l'efficacité de la transfection. L'activité de la luciférase a été mesurée après une exposition de 24 heures aux substances à l'étude. Des incubations en parallèle ont été effectuées pour étudier la survie des cellules.

RÉSULTATS : La forme active de la TH (T3) a provoqué une augmentation dose-dépendante de l'activité de la luciférase lorsque les cellules étaient co-transfectées par un plasmide contenant un hTHR. L'exposition des cellules à diverses substances que l'on savait capables de bloquer la pénétration de la T3 dans les cellules a provoqué une diminution de la stimulation de l'activité de la luciférase attribuable à la T3. Cette épreuve a été utilisée pour passer au crible une série de contaminants environnementaux.

CONCLUSION/PROCHAINES ÉTAPES : Notre épreuve s'est révélée efficace pour ce qui concerne l'identification des substances qui perturbent le transport de la T3 dans les cellules et des substances qui influencent la transactivation des hTHR. L'épreuve ne nous permet toutefois pas de distinguer ces deux fonctions, car la perturbation du transport de la T3 dans les cellules et la perturbation de la transactivitation des hTHR produisent toutes deux une diminution de la stimulation de l'activité de la luciférase par la T3. Comme ces mécanismes sont très peu étudiés malgré les indications selon lesquelles la perturbation de l'un ou l'autre mécanisme peut nuire au développement normal, notre épreuve sera un outil très utile qui permettra d'identifier des substances aux propriétés potentiellement dangereuses. Les études que nous mènerons ultérieurement nous permettront de mieux valider cette épreuve et incorporeront une analyse du métabolisme *in vitro* pour nous aider à mieux prévoir les interactions chimiques *in vivo*.

1.26 Étalonnage et dosimétrie au moyen d'un film Gafchromic® : Expérience initiale

G.M. Wardlaw, PhD[1] et D. Gillis[1]

[1] Division d'imagerie médicale, PCRPCC, DSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le film Gafchromic® constitue une solution intéressante pour l'imagerie médicale radiographique. Il s'agit d'un outil simple et flexible sur lequel on peut voir une représentation très détaillée d'une dose de rayonnement sur une surface donnée. Dans de récentes études [1,2], on a proposé de simples modèles pour décrire la réponse du film Gafchromic® sur une plage typique de doses d'exposition à des rayons X dans un contexte médical. Dans le cadre de nos travaux, nous avons tenté de vérifier et d'évaluer ces modèles simples avant de décider d'utiliser ce type de film pour les tests d'assurance de la qualité et pour cartographier en deux dimensions l'exposition à des rayonnements.

OBJECTIF : Vérifier et mettre au point une méthode d'étalonnage qui permettra une quantification et une visualisation en deux dimensions de divers types d'exposition à des rayons X.

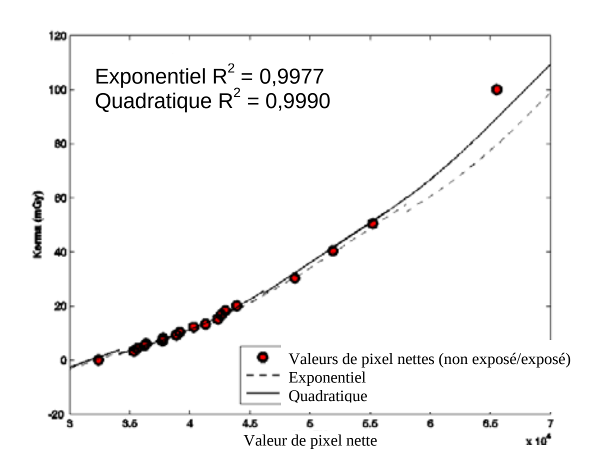
MATÉRIEL ET MÉTHODES : Nous avons constitué une base pour tracer une courbe d'étalonnage en utilisant 14 points d'exposition entre 3 et 20 mGy, 4 points entre 30 et 100 mGy et un témoin non exposé. Les expositions ont été vérifiées de manière indépendante et mesurées au moyen d'une chambre d'ionisation de 6 cc et d'un électromètre. Trois morceaux de film (~ 3 cm × 3 cm) ont été exposés à chaque dose d'exposition et ont été numérisés au moyen d'un scanneur à plat commercial. Les images ont été sauvegardées en format TIFF (300 ppp) et analysées au moyen du logiciel gratuit ImageJ pour que l'on puisse obtenir des données sur les pixels associés au canal rouge, celles-ci étant proportionnelles à l'exposition aux rayons X. Deux modèles simples (exponentiel et quadratique) décrivant la relation entre les valeurs associées au pixel du canal rouge et les points d'étalonnage ont été trouvés (figure 1). Nous avons également vérifié la « prévisibilité » de chaque modèle au moyen de six expositions à l'aveugle après étalonnage. Seules les valeurs de pixel ont été fournies aux chercheurs afin que ceux-ci les substituent dans chaque modèle. Les expositions témoins à l'aveugle et les valeurs calculées au moyen des modèles sont résumées dans le tableau 1.

RÉSULTATS : La figure 1 montre que les deux modèles présentent une très bonne concordance (R^2 = 0,9977 et 0,9990, respectivement) et qu'ils présentent une bonne correspondance avec les points d'exposition de la courbe d'étalonnage (cercles rouges). L'analyse des témoins d'exposition à l'aveugle (tableau 1) révèle que le modèle exponentiel présente une forte tendance à la surestimation des doses à de faibles valeurs et une forte tendance à la sous-estimation des doses aux valeurs élevées (+17,6 %, -13,4 %), tandis que le modèle quadratique est plus cohérent (+6,0 %,-4 7 %). L'erreur estimé réelle, selon une exposition croissante, était de 8,4-1,7 % (exponentiel) et de 8,6-2,6 % (quadratique), ce qui concorde avec les résultats précédents [2].

CONCLUSION : Le modèle quadratique associé au film Gafchromic® présente un bon potentiel pour ce qui concerne des applications générales de dosimétrie bidimensionnelle. Nous menons actuellement d'autres travaux visant à régulariser la méthode d'étalonnage pour permettre une estimation fiable de l'erreur avant d'utiliser ce type de film dans des travaux de recherche et pour l'assurance de la qualité.

[1] Rampado *et al.*, Phys Med Biol, (51):2006. [2] Rampado *et al.*, Med Phys (37):2010.

FIGURE 1:



[1] Rampado et. al., Phys Med Biol, (51):2006. [2] Rampado et. al., Med Phys (37):2010.

TABLE 1:

CONTROL (Ionisation Chamber)	EXPONENTIAL MODEL (Gafcrhomic® Film)		QUADRATIC MODEL (Gafchromic® Film)	
Dose, D (mGy) ± 5%	D_{calc} (mGy)	%Dev	D_{calc} (mGy)	%Dev
4.376	4.87 ± 0.41	11.3	4.31 ± 0.37	-1.5
5.360	6.30 ± 0.42	17.6	5.68 ± 0.43	6.0
9.103	9.96 ± 0.46	9.4	9.32 ± 0.51	2.4
22.62	23.2 ± 0.6	2.7	23.7 ± 0.8	4.9
43.93	41.8 ± 0.8	-4.8	45.1 ± 1.3	2.6
76.38	66.2 ± 1.1	-13.4	72.8 ± 1.9	-4.7

1.27 Empreintes de glycoprotéines recombinantes thérapeutiques obtenues par RMN

G. Gingras[1] et Y. Aubin, PhD[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins, DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'analyse des produits biologiques ultérieurs (PBU) (un PBU est un médicament biologique faisant son entrée sur le marché après une version dont la vente est autorisée au Canada; voir le document *Les lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentations relatives aux produits biologiques ultérieurs*) est une tâche très difficile. Pour ce faire, nous avons élaboré une méthode faisant appel à la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire pour évaluer la structure des ingrédients actifs des PBU. Le recours à cette méthode a été limité à l'évaluation de protéines non glycosylées. Cependant, un certain nombre de produits contiennent des glycoprotéines recombinantes, comme l'érythropoïétine et l'interféron bêta, en tant qu'ingrédients actifs. Ces substances thérapeutiques sont plus difficiles à caractériser en raison de la présence de chaînes oligosaccharidiques de diverses longueurs et compositions. Dans le présent article, nous présentons les progrès que nous avons réalisés quant à l'application de cette méthodologie aux glycoprotéines recombinantes thérapeutiques.

CONTEXTE : L'un des principaux domaines sur lesquels nous travaillons est la mise au point de méthodes faisant appel à la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) pour caractériser la structure de protéines recombinantes thérapeutiques. Parmi celles-ci, les protéines thérapeutiques glycosylées sont particulièrement difficiles à évaluer en raison de la complexité de leurs chaînes de glycanes. Il est par conséquent difficile de comparer la caractérisation de ces protéines thérapeutiques avec celle de produits déjà approuvés dans le cas d'un produit biologique ultérieur (PBU). La mise au point d'une méthode fondée sur la RMN nécessite la production de glycoprotéines marquées au moyen d'isotopes détectables par RMN, comme le carbone-13 et l'azote-15. L'utilisation d'échantillons ainsi marqués permet d'optimiser les paramètres de la RMN pour l'acquisition des données nécessaires à la caractérisation. Il devient donc possible d'analyser la structure des glycanes ($^{1}H,^{13}C$-2D-HSQC) et des chaînes polypeptidique ($^{1}H,^{15}N$-2D-HSQC) de manière non destructive. Le système d'expression chez la levure *Pichia pastoris* nous permet d'obtenir des protéines glycosylées marquées en grande quantité et à un coût raisonnable. Ce système fait appel à du méthanol marqué au carbone-13 et à du sel d'ammonium marqué à l'azote-15 pour seules sources de carbone et d'azote, respectivement.

OBJECTIF : L'objectif du projet est de mettre au point un protocole d'expression chez la levure pour la production de GM-CSF marqué, une protéine recombinante utilisée en partie pour accroître la production de neutrophiles (globules blancs) chez les patients immunodéprimés.

PRODUITS/RÉSULTATS : Nous avons optimisé l'expression et la purification de GM-CSF *N*-glycosylé marqué au moyen d'isotopes stables et actifs détectables par RMN. L'analyse des spectres de RMN nous permet de comparer la conformation de la protéine en présence de glycanes et en l'absence de glycanes. Dans le cas du GM-CSF, la conformation globale de la protéine est maintenue. Cependant, la présence de glycanes au niveau du résidu N37 a modifié la petite hélice à un tour qui précède le site de glycosylation, qui a adopté une conformation en pelote aléatoire.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSION : La possibilité de produire des glycoprotéines marquées facilitera grandement l'élaboration de méthodes fondées sur la RMN pour l'analyse des PBU glycosylés.

1.28 Endothélines salivaires en tant que biomarqueurs cardiovasculaires non effractifs des effets de la pollution atmosphérique

R. Gurusankar[1], P. Kumarathasan[2], S. Karthikeyan[1], E. Thomson[1], S. Jetha[1], A. Filiatreault[1], K. Curtin[1], D.J. Macintyre[1], J. Guenette[1], S. Juqqa[1], A. Williams[3], T. Ruddy[4], M. Dalipaj [4] et R. Vincent[1]

[1] Laboratoire de toxicologie d'inhalation, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire de biochimie analytique et de protéomique, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Division des études de population, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[4] Institut de cardiologique de l'Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Dans la présente étude, nous montrons que la salive peut remplacer le plasma comme matrice pour mesurer les concentrations des peptides de l'endothéline, des biomarqueurs d'altérations cardiovasculaires associées à la pollution atmosphérique. En prélevant des échantillons de salive et en mesurant simultanément la pression artérielle chez des sujets en bonne santé à 30 minutes d'intervalle pendant deux jours, nous avons pu observer un profil de sécrétion diurne en ce qui concerne les endothélines. Par ailleurs, les concentrations salivaires du peptide bigET-1 de l'endothéline étaient corrélées positivement avec la pression artérielle systolique et la concentration ambiante de polluants atmosphériques tels que le NO_2, l'O_3 et les $PM_{2.5}$. Dans le présent article, nous décrivons une méthode pratique et non effractive permettant de mesurer la concentration de divers biomarqueurs dans des études sur la pollution atmosphérique, en particulier chez les enfants.

CONTEXTE : Les concentrations plasmatiques d'endothélines (ET) se sont révélées être de bons indicateurs des effets cardiovasculaires des polluants atmosphériques. Les analyses de séries chronologiques portant sur la physiologie cardiovasculaire et les concentrations sanguines de biomarqueurs, comme les endothélines, sont limitées par le caractère effractif des prélèvements sanguins. Nous avons établi qu'il existait une corrélation positive entre divers isoformes de peptides de l'endothéline dans des échantillons appariés de plasma et de salive prélevés chez des sujets en bonne santé. L'objectif de notre étude était d'étudier la relation entre diverses isoformes de l'endothéline dans la salive de sujets en bonne santé, leur pression artérielle et les concentrations ambiantes quotidiennes de polluants atmosphériques.

MÉTHODES : Les expériences ont été réalisées dans le Centre de la santé environnementale entre septembre 2009 et mars 2010. Les concentrations ambiantes moyennes des polluants atmosphériques (Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique) pendant la période précitée étaient les suivantes (les valeurs minimum et maximum sont présentées entre parenthèses) : $PM_{2.5}$, 4 $\mu g/m^3$ (0,21); CO, 0,25 ppm (0,10, 0,65); NO_2, 9 ppb (0,44); O_3, 15 ppb (0,48). Le taux de pénétration des polluants atmosphériques à l'intérieur de l'édifice était de 95 à 100 %. Nous avons mesuré la pression artérielle et la fréquence cardiaque et prélevé des échantillons de salive chez 10 sujets en bonne santé (8 hommes et 2 femmes de 22 à 56 ans et de 60 à 120 kg) à des intervalles de 30 minutes entre 8 h et 14 h 30 pendant deux jours (séance d'activité physique entre 8 h 30 et 9 h. Les concentrations de peptides de l'endothéline (bigET-1, ET-1, ET-3) dans la salive ont été analysées par la technique ELISA.

RÉSULTATS : La sécrétion des isoformes de l'endothéline suit un profil diurne. Les concentrations de bigET-1 étaient faibles le matin, et elles avaient augmenté dans les échantillons prélevés à 10 h, vraisemblablement en réponse à l'activité physique. En revanche, les concentrations de ET-1 et de ET-3 étaient plus élevées le matin et diminuaient progressivement jusqu'à 13 h pour ensuite recommencer à augmenter. Il y avait une corrélation positive entre la concentration moyenne quotidienne de bigET-1 dans la salive et la pression artérielle et la fréquence cardiaque ($p < 0,001$). Nous avons également observé des corrélations positives statistiquement significatives ($p < 0,05$, Pearson) entre la

concentration salivaire de bigET-1, la pression artérielle systolique et les concentrations de divers polluants tels que le NO_2, l'O_3 et les $PM_{2.5}$.

CONCLUSION : Nos analyses révèlent que les endothélines salivaires pourraient servir d'indicateurs des effets de la pollution atmosphérique. Contrairement au prélèvement d'échantillons sanguins, le fait que le prélèvement d'échantillons de salive soit non effractif devrait réduire l'anxiété et l'inconfort des sujets et simplifier le prélèvement d'échantillons à répétition.

1.29 Mise au point d'une lignée cellulaire mammalienne dans laquelle l'expression du gène codant la cystathionine β-synthase (CBS) est inhibée pour caractériser des polymorphismes génétiques de la CBS

R. Habashi[1], S. Aitken[1] et A.J. MacFarlane[1,2]

1 Département de biologie, Université de Carleton, Ottawa (Ont.)
2 Division de la recherche sur la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La cystathionine β-synthase (CBS) humaine est une enzyme nécessaire au catabolisme de l'homocystéine et à la biosynthèse de la méthionine, de la cystathionine et de la cystéine. Les mutations du gène codant la CBS sont associées à des concentrations élevées d'homocystéine circulante, un facteur de risque de maladie cardiovasculaire et de certains cancers. La présente étude porte sur les effets de mutations courantes du gène codant la CBS sur le métabolisme de l'homocystéine dans les hépatocytes humains.

CONTEXTE : La cystathionine β-synthase (CBS) humaine catalyse la première étape de la voie de transsulfuration, responsable de la conversion de l'homocystéine en cystathionine. Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) du gène codant la CBS sont associés à des risques accrus de maladie cardiovasculaire, d'homocystéinurie et d'hyperhomocystéinémie. Jusqu'à ce jour, la caractérisation des mutations pathogènes du gène de la CBS a été limitée à des techniques faisant appel à l'expression de protéines recombinantes dans des systèmes d'expression non mammaliens et dans des systèmes sans cellules.

OBJECTIF : Mettre au point un système d'expression mammalien permettant d'étudier les effets de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) du gène de la CBS sur le métabolisme de l'homocystéine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Le gène codant la CBS humaine de type sauvage ainsi que les gènes codant quatre protéines mutantes liées à l'homocystéinurie (E176K, K384E/N et G307S) obtenus par mutagénèse dirigée seront sous-clonés dans le vecteur pcDNA3.1, qui contient le promoteur du cytomégalovirus (CMV) pour amorcer l'expression dans des cellules mammaliennes. L'expression endogène du gène codant la CBS dans des cellules HEP G2 a été inhibée de façon transitoire au moyen de petits ARN interférents (siRNA) spécifiques de la CBS ciblant la région 3' non traduite de l'ARNm de la CBS. L'inhibition de l'expression de la CBS endogène et la surexpression de la CBS mutante seront réalisées de façon simultanée par transfection double des siRNA et des vecteurs d'expression. La vérification de l'inhibition de l'expression du gène codant la CBS endogène et de la surexpression du gène codant la CBS mutante sera effectuée par PCR quantitative et par transfert Western.

RÉSULTATS : Une série de quatre mutations associées à l'homocystéinurie (E176K, K384E/N et G307S) a été créée par mutagénèse dirigée confirmée par séquençage. L'expression de la CBS endogène dans les cellules HEP G2 et l'inhibition transitoire de la CBS ont été confirmées par PCR quantitative et/ou par transfert Western. Nous travaillons à l'optimisation du protocole de transfection double et de surexpression de la protéine CBS mutante dans les cellules HEP G2.

CONCLUSIONS : La mise au point d'un modèle d'expression mammalien de la CBS est essentielle à la compréhension des répercussions que peuvent avoir les SNP du gène codant la CBS sur les altérations du métabolisme de l'homocystéine, sur les risques de maladie et sur la réponse à la vitaminothérapie chez les personnes susceptibles dans la population canadienne. Les mutants E176K, K384E/N et G307S seront utilisés pour la caractérisation du site actif de la CBS qui interagit avec le substrat, à savoir l'homocystéine, et qui interagit indirectement avec le phosphate de pyridoxal (PLP). La substitution G307S présente un intérêt particulier, car il s'agit de l'une des mutations les plus courantes du gène codant la CBS qui prédisposent à diverses maladies.

1.30 Analyse de l'empreinte du facteur de stimulation des colonies de granulocytes obtenue par RMN : exemple d'une étude de comparabilité avec le produit innovant et effets des mutations

D.J. Hodgson[1], W. Thach[2], G. Gingras[1], A.F. Bristow PhD[3] et Y. Aubin, PhD[1]

1 Centre d'évaluation des vaccins, DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Département de biochimie, Université de Waterloo, Waterloo (Ont.)
3 The National Institute for Biological Standards and Control, Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar (Hertfordshire), R.-U.

RÉSUMÉ : Le filgrastim est un produit utilisé pour le traitement de la neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) résultant principalement d'une chimiothérapie. Comme le seul produit autorisé contenant du filgrastim (Neupogen[MD]) n'est plus protégé par un brevet, divers promoteurs tenteront d'obtenir une autorisation de commercialisation pour leurs produits biologiques ultérieurs à base de filgrastim au Canada. Selon les Lignes directrices à l'intention des promoteurs, ceux-ci devront démontrer que leurs produits présentent une similitude avec un produit autorisé. Dans le présent article, nous montrons qu'il est possible d'utiliser les empreintes obtenues par RMN pour analyser la structure tridimensionnelle de l'ingrédient actif de Neupogen[MD], le produit autorisé.

CONTEXTE : « Filgrastim » est la dénomination commune du facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé recombinant (r-metHuG-CSF). Il est produit dans la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) sous une forme non glycosylée. Le filgrastim a été commercialisé sous le nom commercial Neupogen[MD] par la société Amgen. Depuis que ce produit n'est plus protégé par un brevet, de nombreux produits biologiques ultérieurs ont été autorisés ou sont à l'étude en vue d'une autorisation de commercialisation dans divers pays, y compris au Canada. Afin que leurs produits soient autorisés en tant que produits biologiques ultérieurs, les promoteurs doivent démontrer que ceux-ci présentent des similitudes avec un produit autorisé au Canada au moyen d'une comparaison appropriée.

OBJECTIF : Mise au point d'une méthode faisant appel à la RMN pour comparer la conformation du r-metHuG-CSF à celle de Neupogen[MD]. Nous présentons également des données sur les effets de diverses conditions (pH de la solution, force ionique de la solution, mutations, excipients) sur les spectres de RMN.

PRODUITS/RÉSULTATS : Le metHuG-CSF recombinant a été préparé dans *E. coli* et a été soumis à un processus d'enrichissement isotopique avec des isotopes de ^{13}C et de ^{15}N. Nous avons analysé les échantillons par RMN pour étudier les effets associés à des variations du pH, de la concentration des excipients (sorbitol et polysorbate-80) et de la force ionique au moyen de divers sels et co-solutés. Nous avons enregistré les spectres des formes mutantes pour évaluer la sensibilité de la méthode relativement à de petits changements structuraux. Enfin, nous avons enregistré les spectres de RMN de Neupogen[MD], que nous nous sommes procurés dans une pharmacie locale, et d'un étalon de référence chimique produit par la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM).

INCIDENCE/EFFETS/CONCLUSION : Notre méthode de détermination de l'empreinte du filgrastim par RMN nous a fourni de l'information sur la structure de l'ingrédient actif d'un produit en fonction des résidus qui le composent. En plus des méthodes actuelles, la possibilité d'analyser la conformation d'un produit avec un haut degré de résolution facilitera grandement les comparaisons.

1.31 Estimation de l'exposition à la caféine provenant de l'alimentation au Canada

R. Huang, MSc[1] et W. Ross, PhD[1]

[1] Bureau de la surveillance des aliments et de l'intégration scientifique, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les Canadiens consomment de la caféine en tant qu'ingrédient naturel trouvé dans certaines plantes, comme additif alimentaire dans certaines boissons gazeuses et boissons énergisantes ou comme ingrédient dans certains produits pharmaceutiques, par exemple les médicaments contre le rhume et les céphalées. La présente étude vise à évaluer l'exposition à la caféine de source alimentaire, toutes sources confondues, dans la population canadienne. Les résultats de l'étude permettront d'éclairer les initiatives de SC en cours et d'améliorer la réglementation sur le contenu en caféine des produits alimentaires.

OBJECTIFS : Dans l'étude, on a estimé des valeurs clés de caféine de source alimentaire consommée par la population canadienne. En particulier, on a relevé les principales sources de caféine dans les aliments et estimé l'apport moyen de caféine par jour et le 95e percentile de l'apport quotidien de caféine ainsi que le pourcentage de personnes ayant dépassé l'apport quotidien maximal recommandé (AQMR), par catégorie d'âge et par sexe. Ces données sont primordiales, car elles permettent d'élaborer des politiques et des règlements efficaces sur l'apport total de caféine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Pour estimer l'exposition à tout produit chimique contenu dans des aliments, il faut à la fois des données sur les habitudes alimentaires des consommateurs et la concentration du produit chimique d'intérêt dans les aliments consommés. L'estimation de l'exposition à la caféine provenant de l'alimentation est principalement fondée sur le couplage de deux sources de données : les résultats de l'enquête canadienne sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 2.2, de 2004 et le Fichier canadien sur les éléments nutritifs. Nous avons appliqué des méthodes statistiques modernes pour combiner les données provenant des diverses sources et estimé l'apport en caféine dans les populations pertinentes, y compris les estimations bretelles des erreurs-types pour chacune des quantités estimées.

RÉSULTATS : Les résultats indiquent qu'en général, environ 90 % des adultes, autant les hommes que les femmes, consomment de la caféine. L'apport en caféine des enfants est plus faible que celui des adultes. Environ 60 % à 80 % des enfants consomment de la caféine. Chez les adultes, environ 23 % des hommes consomment une quantité de caféine dépassant l'AQMR, comparativement à 16 % des femmes. Chez les enfants, ce chiffre avoisine les 15 % chez les adolescents et 5 % dans les autres catégories d'âge. Les principaux aliments contribuant à l'exposition à la caféine sont le café, le thé et les boissons gazeuses. Les boissons énergisantes peuvent constituer une source importante chez les jeunes. Il s'agit d'un aspect qui devra être étudié de près.

CONCLUSION/PROCHAINES ÉTAPES : La prochaine étape de cette étude est de recueillir des données sur la consommation de boissons énergisantes au cours des futures enquêtes et de mettre à jour les résultats en fonction de ces données. Les données sur l'exposition à la caféine de source alimentaire dans la population canadienne constituent une source de données scientifiques permettant d'évaluer la santé et d'orienter l'élaboration de politiques.

1.32 Évaluation des données sur la lutte antipoison, une nouvelle source de données sur l'innocuité des produits de santé naturels

S.A. Jordan, PhD[1], S.A. Jack, MSc[1], D. Vu, PhD[1], R. Leitch, MSc[1], A. Gallo, RN, BScN, CSP[1,2] et K. Fontana-Chow, RN, BScN, MN[2]

[1] Direction des produits de santé commercialisés, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Centre anti-poison de l'Ontario, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ont.)

RÉSUMÉ : Les produits de santé naturels (PSN) sont largement utilisés par les Canadiens. La surveillance des effets indésirables liés aux produits de santé commercialisés est un élément crucial permettant de garantir une utilisation sûre. Les effets indésirables des PSN ne sont pas toujours signalés à Santé Canada, si bien que l'on recherche d'autres sources de données sur les effets indésirables. Or, les données provenant des centres antipoison pourraient compléter les renseignements actuellement acheminés à Santé Canada. Cette affiche porte sur une étude menée dans le but d'examiner la nature et la quantité de données sur les PSN de deux CLP canadiens. Les résultats préliminaires indiquent que les données existantes dans les bases de données sur la lutte antipoison pourraient être utiles dans l'évaluation de l'innocuité des PSN.

CONTEXTE : La surveillance des réactions indésirables (RI) liées aux produits de santé, y compris les produits de santé naturels (PSN), est une activité primordiale favorisant leur utilisation en toute sécurité. Il est reconnu que la sous-déclaration des RI aux autorités règlementaires constitue un problème qui fausse l'évaluation des risques possibles associés à l'utilisation des produits naturels. La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) se consacre à la recherche de nouvelles sources de données sur les RI liées aux PSN, y compris les données sur la lutte antipoison provenant de deux centres antipoison canadiens qui reçoivent des appels portant sur des PSN. La pleine portée et la nature de ces données ne sont pas encore connues.

MÉTHODES : En tenant compte de la population provinciale et de l'utilisation des PSN, le Centre antipoison de l'Ontario (CPO, financé et géré par The Hospital for Sick Children) et le British Columbia Drug and Poison Information Centre (DPIC) ont été choisis pour réaliser ce projet. Nous avons mis au point une stratégie de recherche pour obtenir des renseignements importants sur le nombre et le type d'appels reçus entre 2005 et 2009 par les centres antipoison et liés à un seul ingrédient provenant de produits végétaux (p. ex., éphédra), de même que des produits composés de plusieurs végétaux.

RÉSULTATS : Actuellement, nous avons accès aux données sur le nombre et le type d'appels reçus par le CPO. Les données préliminaires indiquent que le CPO reçoit environ 300 appels par année liés à des produits végétaux. Bien que la plupart de ces appels n'étaient associés à des RI, des données sur les RI existent dans la base de données du CPO.

CONCLUSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Le CPO reçoit des appels liés à des PSN. Des données sur les RI liées à des produits végétaux existent dans la base de données. Au cours des deux ou trois prochaines années, nous projetons 1) d'obtenir des détails sur la nature exacte de ces données afin de déterminer si les données recueillies à partir des appels peuvent servir à Santé Canada dans son évaluation de l'innocuité des PSN, et, 2) de mettre au point une étude prospective pilote dans le but de recueillir des RI liées à des PSN, qui permettrait d'acquérir des données pertinentes en temps réel à mesure que des appels sont reçus au CPO et au DPIC.

1.33 Méthode permettant d'extraire sélectivement et de concentrer l'érythropoïétine par immunochromatographie et de la détecter par électrophorèse capillaire : une validation de principe

A. Kane, MSc[1], B. Lorbetskie, BSc[1], M. de Frutos, PhD[2] et M. Girard, PhD[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

[2] Institut de chimie organique générale, Conseil national de recherche espagnol (CSIC), 3 – Juan de la Cierva, Madrid, Espagne

RÉSUMÉ : Afin de mesurer la présence de petites quantités d'érythropoïétine, une protéine à usage thérapeutique, dans des mélanges complexes, nous avons étudié comment l'enrichir sélectivement par immunoaffinité, c'est-à-dire à l'aide d'une réaction créant un complexe anticorps-antigène. Dans la première étape, nous avons préparé une colonne de chromatographie par immunoaffinité sur laquelle nous avons fixé un anticorps anti-EPO au moyen d'une réaction chimique. Par la suite, nous avons mesuré la capacité de la colonne à retenir sélectivement l'érythropoïétine par formation de complexes et par dissolution de complexes. Les résultats indiquent que ce procédé est faisable, mais de meilleures conditions stimulant la dissolution de complexes sont nécessaires afin d'améliorer le rendement en érythropoïétine.

OBJECTIFS : La présente étude vise à montrer le potentiel de l'immunochromatographie pour extraire sélectivement et concentrer l'érythropoïétine (EPO) ainsi que pour établir son identité par électrophorèse capillaire.

MÉTHODES : Nous avons préparé des colonnes d'immunoaffinité en fixant des anticorps anti-EPO à des billes de silice activées. Nous avons installé les colonnes d'immunoaffinité dans un appareil de chromatographie liquide à haute performance et évalué leur capacité à retenir l'EPO. Nous avons optimisé les conditions de formation et de dissolution de complexes en variant des paramètres physico-chimiques tels que le pH et le débit. Les fractions non retenues et retenues correspondant aux différents pics ont été recueillies, et nous avons confirmé la présence de l'EPO par électrophorèse capillaire (EC) à l'aide de méthodes capables de séparer les isoformes de l'EPO.

RÉSULTATS : Nous avons préparé deux colonnes avec différents anticorps monoclonaux, soit les clones 9C21D11 et AE7A5, des anticorps de souris anti-EPO humaine. À l'aide de conditions d'élution générales et de solutions d'EPO, nous avons testé les deux colonnes. Il a été établi que la colonne préparée avec le clone 9C21D11 retenait une quantité considérable du composé. Le composé retenu était beaucoup plus facilement détecté par fluorescence naturelle plutôt que par ultraviolets. Nous avons observé une augmentation du rapport des composés retenus sur les composés non retenus lorsque le débit est plus faible, mais les variations de pH du tampon n'ont pas considérablement augmenté le rendement. L'analyse par EC des fractions correspondant aux pics non retenus et retenus révèle que l'EPO était présente, mais à des concentrations plus faibles que prévu. Afin de déterminer la cause du faible rendement, nous avons modifié le traitement des fractions recueillies. Après une simple évaporation des échantillons, l'analyse par EC met en évidence un gros pic ne présentant pas le profil habituel des isoformes associé à l'EPO. D'autres traitements ont aussi été examinés.

CONCLUSION : D'après les résultats, il est possible de préparer des colonnes d'immunoaffinité pour extraire sélectivement l'EPO. En recourant à des conditions générales d'élution, nous avons obtenu une dissolution des complexes d'EPO comme il a été observé par électrophorèse capillaire. D'autres travaux sont nécessaires pour améliorer les conditions d'élution si l'on souhaite augmenter le rendement d'EPO tout en évitant sa dégradation.

1.34 Base de données de corrélation de puces à ADN (BDCPA): un modèle de base de données permettant de découvrir de nouvelles corrélations entre des gènes à l'aide d'un ensemble d'expériences réalisées avec des puces à ADN

B. Kuo, MSc[1] et C.L. Yauk, PhD[1]

[1] Division des études mécanistes, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les expériences menées à l'aide de puces à ADN (EPA) servent à évaluer globalement comment les gènes modifient leur expression dans des conditions particulières ou après un traitement donné. Afin d'accroître la capacité de stocker les données d'un ensemble d'expériences et d'extraire des données tirées de cet ensemble, une base de données relationnelle, la base de données de corrélation de puces à ADN (BDCPA), a été créée. La BDCPA permet aux scientifiques de chercher des tendances et des corrélations dans un ensemble d'expériences afin d'obtenir de nouvelles données et un maximum de résultats des EPA. Ces nouvelles données peuvent servir à orienter les futurs travaux de recherche et à stimuler de nouvelles avenues de recherches.

CONTEXTE : Les puces à ADN sont largement utilisées pour mesurer les variations d'expression des gènes (EG). Les ensembles de données tirées des EPA sont imposants. Ils subissent une analyse statistique qui vise à mesurer les variations d'expression pour chacune des sondes en fonction d'un ensemble de conditions. Dans de nombreux laboratoires, les ensembles de données sur les puces à ADN obtenues d'une expérience sont souvent stockés indépendamment des autres expériences. Avec une bonne gestion de ces données, on pourrait découvrir de nouvelles corrélations entre gènes ou entre des gènes et l'environnement, en analysant les données tirées d'un ensemble d'expériences menées avec des puces à ADN.

MÉTHODES : Une base de données relationnelle, la BDCPA, qui fait appel au gestionnaire de données MySQL en tant que principal dispositif de stockage et à Java Server Pages (JSP) pour créer une interface utilisateur par navigateur, a été conçue pour stocker et explorer les données tirées des EPA. Des tables de données ont été préparées pour enregistrer les données liées au contexte, telles que les conditions, les témoins et les substances d'une expérience, de même que les étiquettes personnalisées ajoutées par les utilisateurs pour décrire en détail l'expérience. La base de données a été conçue pour être conforme aux plateformes du Gene Expression Omnibus (GEO) du National Center for Biotechnology Information's (NCBI), ce qui facilite l'importation et l'exportation de données.

RÉSULTATS : La BDCPA stocke les données sur les EPA et permet aux utilisateurs de chercher et d'établir des corrélations statistiquement significatives entre gènes à l'aide d'un ensemble d'expériences. Outre l'annotation des sondes et les données expérimentales, le fait que les utilisateurs puissent recourir à des étiquettes personnalisées pour décrire une expérience offre une flexibilité et permet de mieux explorer les données sur l'expression génique tirées des analyses et des expériences. La conformité aux plateformes du GEO permet aux utilisateurs d'importer facilement des données publiques sur l'expression génique avec la même plateforme ou des plateformes différentes, de même que d'exporter des données de la BDCPA vers le GEO. Actuellement, 10 ensembles de données de puces à ADN créés à partir d'expériences sur le benzo(α)pyrène ont été versés dans la base de données.

CONCLUSIONS : La BDCPA stocke des données tirées des EPA, mais aussi des étiquettes personnalisées et offre une flexibilité pour ce qui est d'importer et d'exporter les données conformes au GEO. Cette nouvelle dimension de l'analyse de données facilitera la découverte de corrélations inconnues entre gènes dans un ensemble d'expériences, ce qui permettra d'améliorer globalement l'efficacité et de permettre un approfondissement des travaux de recherche en toxicogénomique.

1.35 Mise au point d'un système rapporteur fondé sur l'utilisation de la protéine verte fluorescente pour détecter les mutations dans les répétitions en tandem chez des lignées cellulaires de souris

J. Zheng[1] et Craig Parfett[1]

[1] Division des études mécanistiques, Bireau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'exposition aux polluants environnementaux peut causer des modifications de la séquence et de la structure de l'ADN. De telles modifications, ou mutations, peuvent donner lieu à des cancers ainsi qu'à différentes maladies génétiques. De nombreuses épreuves ont été mises au point pour évaluer la toxicité des contaminants environnementaux, mais il s'agit habituellement d'essais qui sont longs à réaliser et/ou qui manquent de sensibilité. Dans la présente étude, nous avons mis au point une épreuve fondée sur la protéine verte fluorescente (GFP, pour *Green Fluorescent Protein*) et des cellules de mammifères pour détecter, de façon rapide et fiable, des mutations résultant de l'exposition à un mutagène ou à un à un cancérogène dans l'environnement.

OBJECTIFS/CONTEXTE : Les séquences de répétitions en tandem sont sensibles à un vaste éventail de stress environnementaux dont les mutagènes classiques et les cancérogènes. L'instabilité de ces séquences a été associée à des cancers de même qu'à des maladies neurologiques. Nous avons mis au point une épreuve *in vitro*, rapide et fiable, fondée sur la GFP pour détecter les décalages du cadre de lecture des répétitions en tandem résultant de l'inhibition par de petits ARN interférents (pARNi) et de l'exposition à des produits chimiques.

PLAN/MÉTHODE : Pour construire le vecteur rapporteur, nous avons inséré un oligonucléotide de 79 paires de bases contenant la séquence de répétition $(A)_{10}$ du récepteur du facteur de croissance transformant bêta-2 (facteur de suppression de tumeur) en amont de la séquence codant la protéine verte à fluorescence accrue (EGFP, pour *Enhanced Green Fluorescent Protein*) du plasmide pJ6-EGFP, ce qui a déphasé le cadre de lecture de l'EGFP. Le vecteur rapporteur a ensuite été inséré par transfection dans des cellules murines embryonnaires de la lignée C3H10T1/2, afin de produire des populations transfectées stables. Le clone 16, désigné pJ6 (A10)_c16, a été choisi pour poursuivre l'expérience. Nous avons utilisé la technologie du *knockdown* pour évaluer l'instabilité des répétitions en tandem dans les cellules transfectées à l'aide de différents pARNi synthétisés chimiquement. Les mutations de déphasage ont donné lieu à des révertants à fluorescence verte que nous avons identifiés par cytométrie de flux. La concentration en ARNm des gènes ciblés a été mesurée par RT-PCR.

RÉSULTATS : La fréquence des mutations a augmenté significativement après l'inactivation par *knockout* des gènes Fen1, Top2a, Top1, hek2, Recql, Recql4, Lig1 et Rpa2 dans le pJ6(A10)_c16. Les fréquences de mutations les plus élevées ont été observées avec l'inhibition des gènes Fen1 et Top2a, où les fréquences de mutations étaient plus de vingt fois supérieures à celle observée chez le témoin négatif. L'expression de l'ARNm de ces gènes a diminuait de façon considérable après le *knockdown*.

EFFETS/CONCLUSIONS : Le système de reportage des séquences de répétitions en tandem-GFP fournit une méthode rapide et fiable pour la détection de mutations dans les séquences répétées de déphasage. Elle peut être appliquée à la caractérisation / comparaisons des agents carcinogènes potentiels, y compris avec réactivité de l'ADN (ARNi en tant que modèle). La génération de mutations de déphasage par des moyens indirects (avec un potentiel faible dose seuils) a des implications pour les politiques chimiques d'évaluation de risque de défaut exigeant linéaires à faible dose extrapolation des données bioassary de cancer.

1.36 Méthode fondée sur une colonne de séparation à base de Florisil destinée à l’analyse de congénères coplanaires du PCB non ortho contenus dans des tissus adipeux de rat exposés à Aroclor 1254

N. Li[1], N. Cekic[1,2], W.J. Bowers[1] et I. Chu[1,3]

[1] Division de la détermination des risques, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Étudiant COOP de l’Université d’Ottawa, Ottawa (Ont.)
[3] Scientifique émérite, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les biphényles polychlorés (BPC) coplanaires non ortho substitués sont fortement toxiques. Leur concentration est extrêmement faible dans les formulations de BPC commerciales, par exemple, Aroclor 1254. Nous avons mis au point une nouvelle méthode pour analyser des BPC coplanaires dans des tissus adipeux de rat dans le cadre d’une étude toxicologique où les animaux ont été exposés à Aroclor 1254. Nous avons utilisé une colonne remplie de l’adsorbant Florisil pour séparer les lipides et les BPC ortho substitués de l’échantillon avant de procéder à une chromatographie en phase gazeuse. L’étude était axée sur les conditions permettant une séparation des BPC coplanaires non ortho des autres BPC. La méthode a été validée et appliquée pour l’analyse des échantillons de l’étude toxicologique.

OBJECTIFS/CONTEXTE : Mettre au point une nouvelle méthode pour analyser des BPC coplanaires non ortho substitués dans des échantillons de tissu adipeux de rat ayant été exposés à Aroclor 1254.

PLAN/MÉTHODOLOGIE : Nous avons analysé 35 BPC coplanaires et non planaires représentatifs et plusieurs composés organochlorés retenus dans des colonnes de Florisil de deux tailles différentes (8,0 g et 1,0 g) après une élution à l’hexane. Les seuils associés à l’élution ont été choisis en fonction des volumes de rétention. Les BPC non planaires ont été élués hors de la colonne en premier, puis les BPC coplanaires ont été élués de façon séquentielle avec un solvant plus puissant (30 % de dichlorométhane dans l’hexane). On a décelé une rémanence mineure de BPC non planaires avec la colonne de Florisil, un problème qui pourrait être résolu par le recours à plusieurs colonnes de séparation (une colonne de 8,0 g et deux colonnes de 1,0 g). L’oxychlordane, le -BHC et le cis-Nonachlor présentent une rétention semblable à celle des BPC coplanaires dans la colonne de Florisil, ont été utilisés comme témoin interne et témoin substitut et ont été ajoutés à l’échantillon avant l’extraction.

PRODUITS/RÉSULTATS : Il existe une grande différence de rétention entre les BPC non planaires et les BPC coplanaires dans la colonne de Florisil lorsque l’hexane sert de solvant d’élution. Au moins cinq BPC coplanaires non ortho substitués (77, 81, 126, 127, 169) peuvent être séparés des autres BPC. Le témoin interne (oxychlordane) a servi à effectuer une correction liée à la perte d’échantillon au cours de l’évaporation et le transfert. L’obtention d’un bon rendement des témoins substituts (-BHC et cis-Nonachlor) indique que la séparation réalisée par la colonne est efficace. La rémanence des BPC non planaires a été surveillée par la détection du BPC153. La méthode a subi une validation et a été appliquée à l’analyse des échantillons de tissu adipeux de rat.

CONCLUSIONS : Le Florisil est un adsorbant largement utilisé pour nettoyer les échantillons en vue d’une analyse chimique. Comparativement la méthode faisant appel au carbone graphite, il est avantageux de recourir à une colonne à base de Florisil pour séparer les BPC coplanaires, car celle-ci peut séparer simultanément les lipides des échantillons biologiques.

1.37 La consommation d'alcool réduit la concentration des polluants organiques persistants dans le sérum de rat selon une analyse en laboratoire

N. Li[1], J. X. Y. Wang[1,3], I. Petrov[2], M. Florian[2], J. Yan[2], M. C. Coughlan[2], D. Caldwell[4] et X. Jin[2]

1 Division de l'établissement des risques, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Division de la recherche toxicologique, Bureau de l'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
3 Étudiant stagiaire du programme COOP de l'Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
4 Division des services scientifiques, Bureau de l'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les effets d'une consommation modérée d'alcool sur la rétention dans le sérum et la distribution tissulaire des polluants environnementaux ont été examinés à l'aide d'un modèle rongeur. Les résultats préliminaires indiquent qu'une consommation modérée d'alcool diminue la concentration sérique de certains polluants organiques à l'opposé de l'abstinence. Cependant, il reste à déterminer si la consommation d'alcool modifie aussi la distribution de ces polluants dans les tissus.

OBJECTIFS/CONTEXTE : Les êtres humains sont exposés à divers polluants environnementaux comme les biphényles polychlorés (BPC), les pesticides organochlorés (POC), les ignifuges bromés (IB) et les phénols chlorés et bromés qui peuvent entraîner plusieurs problèmes de santé selon le degré d'exposition. Certaines populations humaines sont aussi exposées à l'alcool. Toutefois, il s'agit de déterminer si la consommation d'alcool a des effets sur la rétention de ces polluants et leur distribution dans les tissus. Pour répondre à cette question, nous avons mené une étude d'exposition *in vivo* à l'aide d'un modèle rongeur.

PLAN/MÉTHODES : Des rats JCR obèses de 8 semaines ont été habitués à un régime alimentaire AIN93G purifié. Les animaux ont subi le traitement suivant : consommation d'eau contenant 10 % d'alcool ou d'eau sans alcool pendant uniquement 6 semaines. À partir de la troisième semaine du traitement par l'alcool, nous avons administré aux animaux des doses orales d'un mélange de 23 polluants environnementaux à raison de 0 (huile de maïs), 1,6 ou 16 mg/kg de poids corporel par jour pendant 4 semaines. À la fin des traitements, les rats ont été sacrifiés, et nous avons récupéré du sérum et plusieurs tissus. Après avoir traité les échantillons par une extraction, une dérivation et un nettoyage, nous avons analysé la concentration des résidus de polluants organiques dans les tissus par chromatographie en phase gazeuse (CG). La concentration en lipides sériques a été mesurée par gravimétrie.

PRODUITS/RÉSULTATS : La consommation quotidienne d'alcool a entraîné une baisse considérable de la concentration des polluants organiques dans le sérum, y compris les BPC, les pesticides organochlorés, les ignifuges bromés et le pentachlorophénol. Chez le rat, la concentration sérique moyenne s'est abaissée de 29 % à 40 % dans le groupe ayant reçu une forte dose et de 28 % à 53 % dans le groupe ayant reçu une faible dose.

CONCLUSIONS : Ces résultats révèlent qu'une consommation modérée d'alcool peut réduire la concentration des résidus de polluants organiques dans le sérum, peut-être en raison d'une modification de l'absorption et/ou du métabolisme de ces produits chimiques. Nous sommes en train de procéder à une analyse approfondie afin de déterminer si la consommation d'alcool a aussi des effets sur la distribution tissulaire de ces polluants.

1.38 Étude de l'utilité de l'essai Muta[MC]Mouse chez des rongeurs transgéniques pour guider la prise de décisions règlementaires : une comparaison multiparamétrique de plusieurs « faux négatifs » *in vivo*

A.S. Long[1,2], C.L. Lemieux[2], S.D. Dertinger[3] et P.A. White[1,2]

[1] Département de biologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
[2] Division des études mécanistes, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Litron Laboratories, Rochester, New-York, États-Unis

RÉSUMÉ : Plusieurs essais sont utilisés régulièrement pour évaluer la capacité des produits chimiques de léser l'ADN, une étape importante du développement de certains cancers. Ces essais sont généralement efficaces pour détecter les produits chimiques dangereux; cependant, certaines substances carcinogènes chez les animaux ne donnent pas de résultat positif dans les essais classiques mesurant les lésions à l'ADN chez les animaux. Ces composés sont souvent appelés « faux négatifs » pour ce qui est de leur carcinogénicité. Le présent projet vise à examiner la performance d'un test récemment reconnu chez la souris (essai Muta[MC]Mouse), qui permet d'évaluer par score les mutations touchant l'ADN de la plupart des tissus, de résoudre des problèmes comme les résultats faussement négatifs en carcinogénicité. Deux autres paramètres liés aux lésions à l'ADN ont aussi été mesurés.

CONTEXTE/OBJECTIFS : Les ensembles d'essais permettant de rechercher les produits chimiques mutagènes sont associés à plusieurs paramètres que l'on considère efficaces pour détecter les mutagènes et, par extension, les carcinogènes mutagènes. Toutefois, on reconnaît de plus en plus que les résultats ne sont pas cohérents. *In vitro*, les substances « positives non pertinentes » induisent une réponse statistiquement significative *in vitro* qui ne se confirme pas *in vivo*. *In vivo*, les substances « faussement négatives » sont des carcinogènes de rongeur qui ne donnent pas de résultat positif *in vivo*. La présente étude vise à examiner si l'essai Muta[MC]Mouse (mutation du gène *lacZ*) peut résoudre le problème des substances faussement négatives.

PLAN/MÉTHODE : Nous avons choisi trois composés carcinogènes qui donnent un résultat positif *in vitro* pour ce qui est des mutations de gène, mais qui sont associés à un résultat négatif en ce qui a trait aux lésions cytogénétiques *in vivo* dans les cellules hématopoïétiques : 4,4-méthylènebis(N,N'-diméthylaniline) (MBDA), 2,4-dinitrotoluène et nitrofène. Les animaux de l'essai Muta[MC]Mouse ont reçu 3 doses par gavage oral, administrées pendant 28 jours. Après une période de fixation de 3 jours, les souris ont été sacrifiées, et nous avons évalué par score la fréquence des mutations touchant le gène *lacZ* dans les tissus (p. ex., muqueuse gastrique glandulaire, petit intestin, moelle osseuse, foie). En outre, nous avons analysé des réticulocytes (RET) et des érythrocytes normochromatiques (ENC) pour y déceler le phénotype mutant *Pig-a* et mesurer la fréquence des micronoyaux (MN).

RÉSULTATS : Jusqu'à maintenant, les résultats indiquent un effet statistiquement significatif de la MBDA sur la fréquence des MN chez les ENC et du phénotype mutant *Pig-a* dans les ENC. Les mutants *LacZ* n'ont pas été touchés par le traitement dans le foie et la moelle osseuse; cependant, nous sommes actuellement en train d'examiner plusieurs autres tissus. L'exposition au nitrofène et au 2,4-dinitrotoluène est terminée. L'analyse des tissus est en cours.

RÉPERCUSSIONS : Les résultats obtenus contribueront à valider les essais mesurant les mutations chez les rongeurs transgéniques et, qui plus est, d'évaluer la capacité de ces essais à résoudre les problèmes entre les anciens paramètres *in vivo* et les résultats des bioessais décelant le cancer.

1.39 Effets de la fumée secondaire sur les cellules germinales masculines

F. Marchetti, DSc[1], A. Rowan-Carroll, MSc[1], A. Williams, PhD[2], M. L. Berndt-Weis, MSc[3] et C. L. Yauk, PhD[1]

[1] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Division des études mécanistes, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Division des études de sur la population, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Il est connu que la fumée principale et secondaire cause des effets nuisibles sur la santé. Il a été établi que la fumée principale entraîne des lésions à l'ADN et des mutations dans les spermatozoïdes, qui peuvent être transmises aux descendants. On en sait peu sur les répercussions de la fumée secondaire sur la reproduction. La présente étude montre que la fumée secondaire a des effets sur la fonction des spermatozoïdes et induit des lésions à l'ADN dans le modèle souris. Ces effets ont été mesurés à des degrés d'exposition comparables aux degrés auxquels des humains côtoyant des fumeurs sont exposés et viennent à l'appui de la règlementation actuelle du gouvernement du Canada, qui vise à éviter et à réduire l'exposition à la fumée de tabac.

OBJECTIFS : Déterminer si l'exposition à la fumée principale et secondaire a des effets sur la fonction et l'intégrité des spermatozoïdes de souris et établir si les effets diffèrent entre les deux types de fumée.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Des souris mâles ont été exposées à deux doses de fumée de tabac principale (FTP), soit la fumée inhalée par les fumeurs ou la fumée de tabac secondaire (FTS). Les animaux ont été exposés à la fumée de 3 ou 16 cigarettes par jour pendant deux semaines dans des chambres d'inhalation. La fumée était produite par une machine à fumer la cigarette. Les témoins ont subi un traitement fictif. Pour évaluer la fonction et l'intégrité des spermatozoïdes, on a mesuré les paramètres suivants : mobilité, lésions à l'ADN et mutations à l'ADN. L'exposition à la fumée de tabac a été déterminée par une mesure de la concentration de cotinine dans le plasma.

RÉSULTATS : Selon la concentration de cotinine, les expositions étaient comparables à celles des fumeurs légers (< 5 cigarettes/jour) et à celles des fumeurs passifs pour ce qui de la FTP et de la FTS, respectivement. On a observé les différences de sensibilité particulières suivantes dans les cellules germinales après une exposition à la FTP et à la FTS : 1) seule la FTS a réduit la mobilité des spermatozoïdes; 2) seule la FTP a induit des bris de brins d'ADN dans les spermatozoïdes; 3) à la fois la FTP et la FTS ont augmenté le nombre d'anomalies dans la structure de la chromatine; et 4) à la fois la FTP et la FTS ont causé des mutations à l'ADN dans les spermatozoïdes. Il est intéressant de noter que pour la majorité des paramètres étudiés, on a obtenu peu de signes d'effets liés à la dose, puisque l'exposition aux faibles doses de FTP et de FTS était aussi efficace que les fortes doses.

CONCLUSIONS : Ces résultats indiquent que la FTP et la FTS ont des effets différents sur l'intégrité génétique et la fonction des spermatozoïdes. Il est important de souligner que les résultats révèlent que la FTP et la FTS, tous deux, peuvent induire des mutations dans les spermatozoïdes qui peuvent être transmises aux futures générations, lesquelles peuvent avoir des effets dommageables éventuels sur la santé. Ces données constituent d'autres preuves que l'exposition des mâles à la fumée secondaire, de même qu'à la fumée primaire, a vraisemblablement des effets sur la reproduction qui dépassent le tabagisme passif.

1.40 Étude *in vitro* de la pénétration du di(2-éthylhexyl)adipate (DEHA) contenu dans une crème déodorante dans la peau humaine

S.N. Zhou, PhD[1], R. P. Moody, PhD[1], A. Yip[1], B. Wang[1] et J. Zhu, PhD[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le di(2-éthylhexyl)adipate (DEHA) est largement utilisé comme plastifiant et présente une faible toxicité à court terme. Nous avons mené des études *in vitro* sur la pénétration dermique du DEHA contenu dans une crème. La majeure partie du DEHA (43 %) a été décelée dans la peau et dans la crème. Le métabolisme rapide du DEHA dans la peau et sa perte par l'évaporation sont probablement responsables de la faible récupération (< 50 %). La quantité de DEHA pénétrant dans la peau par la circulation sanguine au cours d'une période de 24 heures chez l'humain est faible, mais la grande quantité de DEHA demeurant dans la peau peut avoir une incidence sur l'exposition dermique à long terme.

CONTEXTE/OBJECTIF : Le di(2-éthylhexyl)adipate (DEHA) présente les caractéristiques d'une faible toxicité à court terme. L'étude *in vitro* vise à examiner la pénétration du DEHA contenu dans une crème déodorante commerciale dans la peau humaine.

MATERIEL ET MÉTHODES : Nous avons appliqué deux doses de crème, chacune à trois endroits, sur des surplus de peau de sein prélevés par chirurgie. La peau était placée (non greffée) dans une cellule de diffusion à écoulement continu en Teflon de type Bronaugh à 32 °C et baignait sur une solution réceptrice qui s'écoule de façon continue pendant la période d'exposition de 24 heures de l'expérience. La quantité de DEHA a été mesurée par chromatographie en phase gazeuse et par spectrométrie de masse ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

RÉSULTATS : La quantité totale de DEHA dans la solution réceptrice était inférieure à 0,05 % de la quantité totale de DEHA appliquée à la fois dans le cadre de l'étude sur la dose faible et l'étude sur la dose élevée. La majorité du DEHA a été détectée dans la zone de dépôt de la substance sur la peau (21 % et 34 % pour les expériences effectuées à faible et à forte dose, respectivement) et dans la solution de lavage avec savon de la cellule de diffusion (21 % et 8,6 % dans les expériences effectuées à faible et à forte doses, respectivement). À la fois dans les expériences menées à faible et à forte dose, le DEHA demeuré dans la crème et dans la peau constituait environ 43 % de la quantité totale appliquée. La quantité totale de DEHA récupérée était inférieure à 50 %, selon le bilan massique.

CONCLUSION : La diffusion moléculaire était le principal facteur limitant la pénétration du DEHA dans la peau et diffusant dans la solution réceptrice. La faible récupération du DEHA était probablement attribuable au métabolisme rapide du DEHA dans la peau et à perte du DEHA par évaporation. Compte tenu du nombre limité de peaux utilisées dans l'expérience et de la période d'exposition de 24 heures, nous avons conclu que le DEHA pénétrant dans la peau et atteignant la circulation sanguine pendant une période d'exposition de 24 heures est probablement faible, soit 2,2 $ng/cm^2/h$, à la fois aux doses faible et élevée. Toutefois, le DEHA demeurant dans la peau pourrait continuer à diffuser dans la circulation sanguine avec le temps, d'où le besoin de mener d'autres travaux de recherche sur le sujet.

1.41 Exposition *in vitro* de cellules A549 à des particules de l'air ambiant et étude des modifications protéiques associées par spectrométrie de masse MALDI-TOF

S. Mohottalage, PhD [1], D. Breznan, PhD[2], J. Crispo, MSc[2], C. Mackinnon-Roy, MSc[2], D. Das, PhD[1], P. Gupta, MSc[1], R. Vincent, PhD[2] et P. Kumarathasan, PhD[1]

[1] Laboratoire de protéomique, Division des études mécanistes, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

[2] Laboratoire de toxicologie par inhalation, Division de la détermination des risques, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Afin d'obtenir des connaissances sur les effets immédiats des particules respirables sur les poumons, nous avons analysé par spectrométrie de masse en mode « shot gun » des cellules humaines exposées à des particules d'Ottawa. Une comparaison des spectres de masse des peptides a permis d'établir que l'intégrine-alpha-2, la bêta-actine cytoplasmique, la protéine-3 de la membrane épithéliale et le polypeptide-1 apparenté à l'immunoglobuline lambda sont des marqueurs possibles de la réponse cellulaire. À la suite de cette validation de principe, nous étudierons la réponse des cellules épithéliales et des macrophages exposés à des particules fractionnées selon la taille, recueillies à différents endroits au Canada et polluées par diverses sources de contaminants. Les données permettront d'établir un lien entre le potentiel toxique des particules et la source afin de venir à l'appui du programme de réglementation de la qualité de l'air.

OBJECTIF/CONTEXTE/QUESTION : Le fait de respirer des particules de l'air ambiant est associé à des conséquences négatives sur la santé, mais les effets sont complexes, et mettent en cause des cibles cellulaires, des voies et des organes différents. Les modèles simplifiés sont utiles pour étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires de la toxicité. Les analyses protéomiques de cultures cellulaires fournissent des données sur les variations de profils protéiques induites par des facteurs de stress. Pour ce faire, la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption laser assistée par matrice (MALDI-TOF-MS) convient particulièrement à l'établissement de profils protéiques de matrices biologiques complexes. Notre objectif était d'étudier les variations protéomiques des lysats de cellules exposées à des particules de l'air ambiant afin de rechercher des biomarqueurs éventuels indiquant une cytotoxicité.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Des cellules épithéliales de poumon humain (A549) ont été exposées à différentes doses (0, 30, 100 et 300 ug/cm^2) de particules ambiantes EHC-6802 d'Ottawa pendant 24 heures. Les lysats cellulaires congelés et dégelés ont été soumis à une centrifugation à 12 000 g pendant 10 min et ont été digérés avec de la trypsine avant de subir des analyses par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Nous avons examiné les spectres de masse pour y chercher des biomarqueurs potentiels de l'exposition à des particules. Noua avons fait appel à la reconnaissance de tendances à l'aide d'un algorithme des k plus proches voisins du logiciel ClinproTools. L'identité des ions candidats a été déterminée à l'aide du moteur de recherche MASCOT dans les bases de données SWISSPROT et MSDB.

PRODUITS/RÉSULTATS : Nos analyses ont permis de déceler 18 biomarqueurs possibles, parmi lesquels quatre (m/z 1065,5, 1517,1, 2730,1 et 2015,3) ont été caractérisés plus en détail. Nous avons identifié que ces derniers étaient la sous-unité alpha-2 de l'intégrine (les intégrines jouent un rôle dans l'adhérence cellulaire et la signalisation commençant à la surface de la cellule), l'actine beta cytoplasmique (élément du cytosquelette et médiateur interne du mouvement cellulaire), la protéine 3 de la membrane épithéliale (interactions intercellulaires et régulation négative de la prolifération des cellules), toutes les trois étant régulées à la hausse, et le polypeptide-1 apparenté à l'immunoglobuline lambda (transduction du signal), qui a été régulée à la baisse.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS : La spectrométrie de masse MALDI-TOF peut servir à analyser rapidement des cellules exposées à des particules de l'air ambiant *in vitro*. Cette méthode sera appliquée pour étudier un éventail de particules fractionnées selon la taille et recueillies à différents endroits au Canada et polluées par diverses sources de contaminants. Les données devraient permettre d'établir une association entre la toxicité éventuelle des particules et la source afin d'étayer le programme de réglementation de la qualité de l'air.

1.42 Étude d'adduits d'ADN par spectroscopie de masse en vue d'une application en surveillance des expositions

S. Mohottalage, PhD[1], D. Das, PhD[1], R. Vincent, PhD[2] et P. Kumarathasan, PhD[1]

[1] Laboratoire de protéomique, Division des études mécanistes, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa, (Ont.)
[2] Laboratoire de toxicologie par inhalation, Division de la détermination des dangers, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa, (Ont.)

RÉSUMÉ : L'exposition aux contaminants de l'environnement entraîne une formation d'adduits d'ADN. À long terme, cette exposition se traduit par des effets nuisibles sur la santé. Ces adduits peuvent servir de biomarqueurs dans le cadre d'une évaluation de l'exposition à des contaminants. Dans la présente, nous décrivons deux méthodes de spectrométrie de masse, soit la chromatographie en phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse (LCMS) et la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption laser assistée par matrice (MALDI-TOF), qui permettent de rechercher les adduits d'ADN pouvant être utilisés pour surveiller l'exposition. Les résultats indiquent qu'une combinaison des deux méthodes améliore l'analyse de ces adduits dans les échantillons biologiques.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Les composés chimiques des polluants environnementaux peuvent se lier à l'ADN et former ainsi des adduits d'ADN. Les adduits d'ADN sont généralement analysés à l'aide de composés radiomarqués, par exemple la méthode de postmarquage au ^{32}P. Nous avons pour objectif de mettre au point une autre méthode qui ne nécessite pas le recours à des composés radiomarqués. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi la spectrométrie de masse. En outre, nous visons également à adapter cette méthode dans le but d'analyser rapidement l'exposition aux contaminants de l'environnement.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons choisi de synthétiser des adduits d'ADN contenant de l'adénosine et de la crotonaldéhyde, un contaminant chimique fréquemment présent dans l'environnement, qui a tenu lieu de modèle. Nous avons fait réagir l'adénosine avec la crotonaldéhyde en présence de la fraction S9 de foie de rat pendant 48 heures à 37 ℃, puis cette réaction a été suivie d'une extraction organique. Par la suite, les échantillons ont subi des analyses par LCMS et MALDI-TOF-MS/MS. Les paramètres de la méthode par LCMS étaient les suivants pour ce qui est de la colonne : C18, en phase inverse (capillaire), pour la phase mobile : 10 % à 90 % d'ACN en solution aqueuse (0,1 % de TFA), pour le débit : 10 µL/min. Les échantillons ont été déposés sur des plaques MALDI, séchés, lavés avec une solution aqueuse froide (0,1 % de TFA) et analysés par couplage MALDI-TOF-MS/MS.

PRODUITS/RÉSULTATS : Les résultats de LCMS ont mis en évidence deux adduits d'ADN de même que la base de départ de l'ADN. Les deux adduits ont été décelés à m/z = 337, ce qui indique très probablement un produit d'addition de Michael de l'adénosine (m/z = 267) et de la crotonaldéhyde (m/z = 70). L'analyse par couplage MALDI-TOF-MS/MS a aussi révélé la présence d'un adduit à m/z = 337 (ion parent).

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les résultats préliminaires indiquent que les deux méthodes, soit LCMS et MALDI-TOF-MS/MS, peuvent servir à déceler la formation d'adduits d'ADN lorsque des tissus biologiques ou cellules sont exposés à des contaminants de l'environnement. Le recours à une combinaison de ces méthodes améliore la recherche d'adduits d'ADN. Ces méthodes peuvent être appliquées à des analyses à grande échelle et à des études sur la biosurveillance, et, permettent, par conséquent, de déterminer les risques.

1.43 Perturbation du métabolisme du folate et développement du placenta

C. Moussa[1], P. Jolette[2] et A.J. MacFarlane[2,3]

[1] Département de biologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
Département de biochimie, de microbiologie et d'immunologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
Division de la recherche sur la nutrition, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La pré-éclampsie (PE) est une maladie apparaissant au cours de la grossesse pendant le troisième trimestre. Il a été établi qu'un apport complémentaire d'acide folique pendant les deuxième et troisième trimestres diminue le risque d'apparition de la PE. Dans la présente étude, nous visons à déterminer les effets d'une invalidation génique de la MTR et de la MTHFD1, deux enzymes de la voie métabolique du folate, sur la prolifération et la différenciation des cellules du placenta. Une augmentation de la concentration de l'acide folique dans la culture était associée à une plus grande prolifération cellulaire. L'invalidation du gène de la MTHFD1 ou de la MTR se traduit par une perturbation de la prolifération cellulaire. Chez les femmes à risque de PE, la réponse à un supplément d'acide folique peut dépendre de leur profil génique sous-jacent.

CONTEXTE : Le folate est une vitamine B, une vitamine essentielle hydrosoluble, nécessaire à la synthèse de la purine, du thymidylate et de la méthionine. La pré-éclampsie (PE) est une maladie à deux stades apparaissant au cours de la grossesse et caractérisée par une hypertension et une protéinurie, un risque d'insuffisance rénale, un syndrome HELLP et des lésions aux organes cibles pendant le troisième trimestre. On croit que le développement d'un placenta défectueux contribue à accroître le risque de PE. Il a été démontré qu'un apport supplémentaire d'acide folique (forme de folate obtenue par synthèse) au cours des second et troisième trimestres diminue le risque de PE.

OBJECTIF : L'objectif était de déterminer l'effet d'une invalidation génique de la MTR et de la MTHFD1, deux enzymes importantes de la voie métabolique du folate, sur la prolifération et la différenciation des cellules du placenta.

MÉTHODE : Des cellules de choriocarcinome placentaire humaines (JEG3) ont été mises en culture dans un milieu MEM Alpha contenant 10 % de sérum de veau fœtal, de la pénicilline et de la streptomycine. L'invalidation génique de la MTR et de la MTHFD1 a été obtenue à l'aide de petits ARN interférents spécifiques au gène. L'ARN total a été extrait de cellules JEG3 transfectées avec de petits ARN interférents, et de l'ADNc a été synthétisé par une réaction mettant en jeu une transcriptase inverse. On a fait appel à une PCR quantitative pour mesurer l'invalidation de l'expression génique. La prolifération cellulaire a été mesurée par immunohistochimie après une incorporation de BrdU.

RÉSULTATS : Nous avons obtenu une invalidation génique de 40 % et de 50 % pour l'expression de la MTHFD1 et de la MTR, respectivement, 24 heures après la transfection. Une hausse de la concentration d'acide folique dans le milieu de culture était associée à une plus grande prolifération cellulaire. L'invalidation des gènes de la MTHFD1 et de la MTR a considérablement inhibé la prolifération cellulaire d'environ 12 % et 20 %, respectivement. Un apport complémentaire d'acide folique a corrigé la prolifération des cellules ayant subi une invalidation du gène de la MTHFD1, mais pas du gène de la MTR.

CONCLUSIONS : Ces données indiquent que la prolifération des cellules JEG3 dépend de l'acide folique. En outre, l'invalidation des gènes de la MTHFD1 ou de la MTR perturbe la prolifération cellulaire. Par conséquent, chez les femmes à risque de PE, la réponse à un apport complémentaire d'acide folique peut dépendre de leur profil génique sous-jacent.

1.44 De micro à nano : instruments mesurant les particules aériennes dans le lieu de travail

J. Niu, PhD[1], P.E. Rasmussen, PhD[1,2], M. Faizan[1], C. Levesque[1] et M. Chénier[1,2]

[1] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Département des sciences de la terre, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les avancées liées de la nanotechnologie et le nombre croissant de produits de consommation commerciaux issus de la nanotechnologie ont suscité des préoccupations majeures dans la population et de la part des législateurs sur les effets sur la santé des nanoparticules (NP) ou des particules ultrafines (PUF) inférieures à 100 nm à la suite d'une exposition. L'évaluation de l'innocuité et du risque pour la santé d'une exposition possible à des NP ou à des PUF est, toutefois, limitée, car on manque de techniques de détection satisfaisantes. Le but de ce projet est d'assembler et de tester un ensemble d'instruments capable de détecter et de caractériser les NP ou les PUF dans le lieu de travail afin de combler cette lacune de conaissances.

OBJECTIFS/QUESTION(S) : Nous visons à recueillir un ensemble d'échantillons fiables et à établir une stratégie de mesure et de caractérisation pour combler les lacunes existantes dans les données portant sur l'exposition en milieu de travail aux particules de l'air ultramicrons et nanométriques. Le premier objectif est de mettre au point des modes opératoires normalisés (MON) portant sur un ensemble d'instruments à lecture directe et de le tester dans un laboratoire fédéral. Les paramètres clés liés à l'exposition comprennent la source de l'exposition et le degré d'exposition, la distribution de la taille des particules, l'aire de surface et la concentration en masse.

PLAN/DESCRIPTION : La distribution de la taille des particules et la concentration en nombre des particules ont été déterminées à l'aide d'un spectromètre SMPM (Scanning Mobility Particle Sizer^{MC}) avec compteur fonctionnant à l'eau et un spectromètre SMPS avec compteur fonctionnant à l'alcool, de compteurs de particules à condensation, un spectromètre de mesure de la taille des particules aérodynamiques (Aerodynamic Particle Sizer^{MC}), un analyseur de mobilité différentielle et un spectromètre d'aérosols portables. Des estimations en temps réel de la concentration massique des matières particulaires respirables ont été obtenues à l'aide des appareils TSI DustTrak II et DRX. La surface active a été mesurée au moyen d'un appareil EcoChem DC 2000 CE. Cet ensemble d'appareils a été utilisé dans divers laboratoires et bureaux du gouvernement fédéral afin de mesurer l'exposition de base.

RÉSULTATS : L'ensemble intégré d'instruments permet d'obtenir des mesures simultanées en temps réel d'un large éventail de tailles de particule allant de 0,8 nm à 32 µm. La concentration en nombre des particules variait de $3,6 \times 10^2$ à $6,6 \times 10^6$ #/cm^3 (à 3 nm) et de $3,3 \times 10^1$ à $5,8 \times 10^5$ #/cm^3 (à 100 nm); la concentration massique des particules respirables variait de < 2 à 30 µg/m^3; et la surface active atteignait 64 mm^2/m^3. Ces mesures dépendent de la taille des particules et de l'environnement et varient largement avec le temps.

INCIDENCES/EFFETS : L'ensemble d'instruments de mesure directe sera utilisé en combinaison avec des technologies filtrantes afin de combler les lacunes existantes sur les données portant sur l'exposition des Canadiens aux NP et aux PUF dans le milieu de travail et au cours des activités ayant lieu dans des locaux.

1.45 Biomarqueurs hépatiques : recherche d'indicateurs permettant de déceler une perturbation de l'hormone thyroïdienne

M. Paquette[1,3], H. Dong[2], R. Gagné[1], A. Williams[3], M. Malowany[3], M. G. Wade[2] et C. L. Yauk[1]

[1] Division de la détermination des risques, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division des études sur la population, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Département de biologie, Université de Carleton, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'hormone thyroïdienne (TH), produite par la glande thyroïde, est essentielle à la croissance et au métabolisme. Le présent projet de recherche vise à examiner les effets d'une variation de la concentration de la TH sur l'expression de gènes au cours du développement du foie, afin de comprendre le fonctionnement de la TH. Nous avons traité des souris avec des produits chimiques induisant une faible concentration de TH et avons comparé ces souris à des souris ayant une concentration normale ou élevée de TH. Nous avons trouvé 28 gènes hépatiques ayant directement répondu aux variations de TH. Nous avons aussi décelé des petites séquences d'ADN qui semblent jouer un rôle dans ces réponses. Les résultats permettront d'établir quels produits chimiques ont des effets sur l'activité de la TH, ce qui aidera Santé Canada à améliorer la réglementation relative à ces substances.

CONTEXTE/OBJECTIFS : Une perturbation de la signalisation de la TH induite par les substances toxiques dans les premières phases du développement peut avoir des effets sur la croissance, le développement et le métabolisme de l'énergie. Les hormones thyroïdiennes exercent leurs effets en interagissant avec certains récepteurs directement liés à l'ADN et adjacents à des gènes dont ils régulent la transcription. Afin d'examiner les répercussions sur le plan moléculaire d'une perturbation touchant l'hormone thyroïdienne au cours du développement, nous avons évalué les effets d'une perturbation de courte durée de la TH sur la transcription d'ARNm hépatique chez de jeunes souris. Ces travaux de recherche visent à mieux comprendre les mécanismes d'action de la TH au cours du développement du foie et de rechercher des biomarqueurs candidats permettant l'étude de substances chimiques perturbant la TH.

MÉTHODE : Nous avons induit une perturbation de la TH du 12e jour après la naissance jusqu'au 15e jour en ajoutant des substances goitrogènes (substances éliminant la production de TH), soit le méthimazole et le perchlorate de sodium, dans l'eau de boisson de la mère (hypothyroïdie). Un sous-groupe de rejetons dont la TH était perturbée a reçu des injections intrapéritonéales de substitut de TH 4 heures avant le sacrifice (remplacement). Un autre groupe a reçu uniquement de la TH avant le sacrifice (hyperthyroïdie). Nous avons isolé l'ARNm hépatique et l'avons hybridé à des puces à ADN de souris d'Agilent. Nous avons tenté de trouver des éléments indiquant une réponse thyroïdienne en cherchant des séquences ressemblant à des éléments indiquant une réponse thyroïdienne dans les régions régulatrices du génome adjacentes à ces gènes.

RÉSULTATS : La concentration sérique de thyroxine des rejetons de 15 jours avait considérablement varié après une exposition de trois jours. Une analyse MAANOVA a permis de déceler environ 400 gènes grandement modifiés chez les rejetons mâles et femelles pour au moins un traitement donné. Une recherche en bioinformatique a permis de détecter 33 éléments indiquant une réponse thyroïdienne dans le promoteur des gènes, que l'on croit être directement régulés par les TH. Les éléments indiquant une réponse thyroïdienne trouvés dans les promoteurs de *tor1a*, *2310003H01Rik*, *hect3d* et *slc25a45* ont subi une validation confirmant que le récepteur de la TH est associé à ces séquences *in vivo* et que celui-ci peut directement lier ces séquences *in vitro*.

CONCLUSION/PROCHAINES ÉTAPES : Ces résultats permettent d'obtenir des données sur le transcriptome régulé par la TH chez les jeunes souris et de comprendre les mécanismes par lequel la TH module le développement du foie. En outre, les gènes qui répondent directement aux concentrations d'hormone thyroïdienne peuvent servir d'indicateurs associés à des effets chimiques exercés sur l'hormone thyroïdienne dans le cadre d'études toxicologiques.

1.46 Effets tumoraux induits à la suite d'une exposition à l'acrylamide par l'alimentation dans deux modèles expérimentaux de cancer du côlon humain

J. Raju[1], J. Roberts[1], C. Sondagar[1], D. Caldwell[2], S. Hayward[3] et R. Mehta[1]

[1] Division de la recherche toxicologique, Bureau de l'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division des services scientifiques, Bureau de l'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Division de la statistique et de l'épidémiologie, Bureau de la biostatistique et des applications informatiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'acrylamide est un carcinogène connu chez le rongeur et a été classé dans la catégorie des « carcinogènes probables chez l'humain ». L'acrylamide se forme toujours dans certains aliments cuits à haute température. Cette substance se trouve en forte concentration dans des aliments très appréciés comme le pain, les frites, les croustilles et le café. Par conséquent, l'exposition à cette substance nécessite une caractérisation du risque qu'elle pose pour la santé. Dans la présente étude, nous visons à évaluer si l'acrylamide de source alimentaire agit comme un carcinogène du côlon à l'aide de modèles expérimentaux. L'acrylamide n'a pas induit de tumeurs au côlon, mais en présence d'un carcinogène connu propre au côlon, il agit comme un cocarcinogène. En outre, l'acrylamide n'a pas exacerbé l'évolution des tumeurs ectopiques du côlon humaines dans un modèle animal.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Nous avons précédemment publié que l'acrylamide, lorsqu'elle est administrée par l'alimentation à des doses connues pour induire la formation de tumeurs chez les rongeurs, ne stimule pas la formation de foyers de cryptes aberrantes (FCA) coliques induites par un carcinogène, des lésions précancéreuses présumées. Toutefois, à la plus faible dose d'acrylamide testée (5 mg/kg d'aliments), nous avons observé une tendance vers la hausse du nombre de FCA. Dans la présente étude, nous avons examiné si l'acrylamide de source alimentaire, à une concentration équivalente à celle mesurée dans les aliments appréciés par les humains, module la formation de tumeurs du côlon et leur évolution.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Dans l'expérience 1, des rats mâles F344 sevrés ont été répartis aléatoirement dans 4 groupes pour recevoir une alimentation AIN-93G sans acrylamide (0 mg/kg d'aliments, témoin) ou avec acrylamide à une concentration de 0,5, 1,0 ou 2,0 mg/kg d'aliments. Après deux semaines, chaque groupe a été divisé pour recevoir deux injections sous-cutanées d'azoxyméthane (AOM; 15 mg/kg de poids corporel; *n* = 24/groupe) ou de soluté physiologique (0,2 mL/rat; *n* = 8/groupe) par semaine. Après avoir reçu les injections d'AOM ou de soluté physiologique, les rats ont mangé à volonté pendant 20 semaines. Par la suite, ils ont été sacrifiés, et leur côlon a été examiné pour y trouver des tumeurs. Dans l'expérience 2, des souris nues sans thymus (*nu/nu*) ont reçu des injections sous-cutanées de cellules et de tumeurs d'adénocarcinome du côlon HT-29. Après trois semaines, les souris ont reçu aléatoirement l'un des quatre régimes alimentaires mentionnés précédemment. Nous avons surveillé la croissance de tumeurs deux fois par semaine, puis sacrifié les souris quatre semaines plus tard.

EFFETS/RÉSULTATS : Aucun des rats ayant reçu le soluté physiologique n'a eu de tumeurs dans le côlon. Vingt-trois rats auxquels on a administré de l'acrylamide dans l'alimentation avaient du sang dans leurs excréments 19 semaines après les injections d'AOM; parmi ces rats, 10 faisaient partie du groupe ayant reçu la dose la plus forte, ce qui nous incité à interrompre l'étude rapidement, soit à 20 semaines après les injections d'AOM. L'incidence des tumeurs de côlon était de 54,2 % dans le groupe témoin et de 66,67 % dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée d'acrylamide (2 mg/kg d'aliments). Le nombre de tumeurs était semblable dans tous les groupes. Cependant, la taille des tumeurs était plus importante et le fardeau de la maladie était plus élevé à la plus forte dose d'acrylamide testée, soit 2 mg/kg d'aliments, comparativement au témoin. Dans l'étude sur les souris nues, on n'a constaté aucune différence dans la croissance des tumeurs ectopiques de côlon humaines entre les souris ayant reçu de l'acrylamide et les souris témoins.

ICIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Ces résultats laissent penser que l'acrylamide présent dans l'alimentation aux doses examinées ne constitue pas un « carcinogène », mais agit comme un « cocarcinogène », exacerbant les effets d'un carcinogène connu propre au côlon, l'AOM, et augmentant le risque d'apparition de tumeurs du côlon. Cet effet cocarcinogène de l'acrylamide n'est observé qu'à la dose la plus élevée d'acrylamide étudiée (2 mg/kg d'aliments) dans ce modèle rongeur. En outre, l'acrylamide n'a pas accéléré la croissance des tumeurs ectopiques dans le modèle de la souris nue. Nos données semblent indiquer que l'acrylamide par lui-même n'est pas carcinogène pour le côlon aux concentrations élevées généralement observées dans les aliments bien appréciés, comme nous le constatons dans notre modèle expérimental de cancer du côlon humain. Or, en association avec d'autres agents tumorigènes de l'environnement, l'acrylamide présente dans l'alimentation à des doses semblables peut induire des tumeurs. On ignore si l'acrylamide présente dans les aliments a d'autres effets favorisant l'apparition de tumeurs dans des affections comme les maladies métaboliques, l'obésité ou l'inflammation. Cette hypothèse mérite d'être explorée dans le futur. Nos données permettent de mieux comprendre les risques que pose l'acrylamide de source alimentaire pour la santé et aident Santé Canada à élaborer des stratégies de gestion du risque en vue d'établir des politiques et une règlementation sur l'acrylamide. (Ce projet est financé par le Plan de gestion des produits chimiques du gouvernement du Canada)

1.47 Incidence d'une règlementation sur l'étiquetage obligatoire des gras *trans* et d'une reformulation des produits alimentaires en vue de réduire la concentration en acides gras *trans* dans les aliments, sur la concentration des gras *trans* dans le lait maternel des Canadiennes

W.M.N. Ratnayake, PhD[1], R. Zoka[1], W. Lillycrop[2], P. Pantazapoulos[2], K. Kwong[2], Y. Gao[2] et L. Wong[2]

[1] Division de la recherche sur la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

[2] Division des laboratoires des aliments, Région de l'Ontario, DGRP, Santé Canada, Scarborough (Ont.)

RÉSUMÉ : La présente étude a permis de mesurer les gras *trans* contenus dans des échantillons de lait maternel de 282 Canadiennes recueillis de 2009 à 2011. La concentration moyenne en gras *trans* mesurée était de 2,5 % des matières grasses totales contenues dans le lait. Cette valeur est considérablement plus faible que la valeur mesurée en 1992, qui était de 7,2 %. Ces données laissent croire que la règlementation sur l'étiquetage des gras *trans* mise en œuvre en 2005 et les recommandations de Santé Canada formulées en 2007 – qui exige que l'industrie alimentaire limite la quantité de gras *trans* dans la margarine pour qu'elle soit inférieure à 2 % des matières grasses totales et à 5 % ou moins dans les autres aliments – ont donné lieu à une réduction considérable des gras *trans* dans le lait maternel et dans l'alimentation des mères allaitantes.

OBJECTIF/CONTEXTE : Les acides gras *trans* (AGT) d'origine industrielle sont formés par une hydrogénation partielle d'huiles végétales, laquelle permet de produire des graisses semi-solides que l'on utilise dans la fabrication d'aliments. La consommation d'AGT augmente le risque de maladie coronarienne. Parmi les récents efforts déployés pour réduire les AGT dans les aliments, citons l'affichage obligatoire de la quantité d'AGT sur l'étiquette des aliments et les recommandations de Santé Canada qui encouragent l'industrie alimentaire à restreindre volontairement la quantité d'AGT dans les margarines à 2 % des matières grasses totales et dans les autres aliments, à 5 % ou moins des matières grasses totales. Afin d'évaluer l'incidence de ces initiatives, nous avons mesuré la concentration d'AGT dans des échantillons de lait maternel. La quantité d'AGT présente dans le lait maternel est révélatrice de l'alimentation de la mère le jour précédant la mesure; par conséquent, le lait maternel constitue un échantillon biologique pratique permettant de mesurer la concentration d'AGT dans les aliments.

MÉTHODES : Nous avons mesuré par chromatographie en phase gazeuse la concentration d'AGT dans 282 échantillons de lait maternel recueillis de 2009 à 2011 auprès de mères au Canada.

RÉSULTATS : La concentration moyenne d'AGT était de 2,5 % des matières grasses totales du lait. Cette valeur est considérablement plus faible que la valeur de 7,2 % mesurée précédemment dans le lait maternel en 1992 au Canada. D'après la concentration moyenne d'AGT actuelle, on a estimé que l'apport d'AGT des mères allaitantes était de 1,5 g par jour. Cette valeur est inférieure à l'apport maximal de 2 g d'AGT (ou 1 % des calories totales) recommandé par l'OMS dans le cadre d'une alimentation saine. Le profil moyen des isomères *trans* des échantillons de lait maternel était semblable à celui des matières grasses du lait de vache, ce indique que les matières grasses des produits laitiers – et non les huiles végétales partiellement hydrogénées – constituent la principale source d'AGT de l'alimentation des Canadiens actuellement.

CONCLUSIONS : La règlementation sur l'étiquetage des gras *trans* et les recommandations incitant l'industrie alimentaire à restreindre les gras *trans* dans les aliments ont entraîné une baisse considérable de la concentration d'AGT d'origine industrielle dans l'alimentation des mères allaitantes au Canada.

1.48 Effet mutagène du bisphénol A dans des cellules RAW 264.7 dans lesquelles on induit une inflammation

T. Schrader, PhD[1] et I. Langlois, BSc[1]

[1] Division de la recherche en toxicologie, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa, Ont.

RÉSUMÉ : L'inflammation des tissus, qui comprend de la rougeur et un œdème, comme on l'observe au cours d'une infection ou dans le cadre de l'arthrite, produit plusieurs espèces chimiques réactives, qui peuvent favoriser le développement d'un cancer. L'interaction de ces espèces réactives avec d'autres composés de l'alimentation et leurs effets sur le risque de cancer ne sont pas généralement pris en compte dans les évaluations de l'innocuité des produits chimiques Le bisphénol A (BPA) est un contaminant trouvé dans les aliments et l'eau. À l'aide d'un essai faisant appel à une lignée cellulaire, il a été établi que le potentiel du bisphénol A à provoquer le cancer était augmenté dans des conditions où l'on induit une inflammation. Le recours à des essais permettant d'examiner les effets de l'inflammation sur le métabolisme de produits chimiques pourrait entraîner une modification des politiques sur l'évaluation des effets des produits chimiques sur la santé.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Au cours de la réponse inflammatoire, l'expression de gènes codant la synthétase de l'oxyde nitrique, la synthétase 2 de la prostaglandine H et la myéloperoxydase est augmentée. Ces enzymes produisent différentes espèces de radicaux libres, qui peuvent jouer un rôle dans une activation chimique mutagène par les réactions d'oxydation, de nitrosation ou de chloration qui s'y rapportent. Par conséquent, il se peut qu'il faille considérer les personnes combattant une infection ou atteintes d'une maladie inflammatoire comme faisant partie ou non d'une population vulnérable à risque élevé de cancer durant la vie, selon leur état inflammatoire et leur degré d'inflammation. Des essais sont donc nécessaires pour examiner les effets de l'inflammation sur la mutagénicité/carcinogénicité et d'autres résultats en matière de santé.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Des macrophages de souris RAW 264.7 ont été stimulés avec des lipopolysaccharides et de l'interféron γ. Le bisphénol A est préoccupant, car il perturbe le système endocrinien et induit une carcinogenèse. La toxicité du bisphénol A, un contaminant trouvé dans les aliments, a été caractérisée au moyen de l'essai au bromure de méthylthiazolyldiphényl-tétrazolium (MTT). Puis, nous avons examiné l'effet de l'inflammation sur la mutagénicité du bisphénol A au locus du gène de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) en comptant le nombre de colonies de mutants résistants à la thioguanine formées. Nous avons comparé les résultats avec ceux des cellules non stimulées.

PRODUITS/RÉSULTATS : La toxicité du BPA, mesurée par l'essai au MTT, était comparable dans les cellules RAW 264.7 en culture stimulées et non stimulées. La DL_{50} des cellules non stimulées était de 55 µM, et celle des cellules stimulées était de 43 µM. L'examen de la mutagénicité du BPA au locus du gène HGPRT a révélé peu de signes d'une mutagénicité dans les cellules non stimulées à la concentration de 10 µM, mais il a été établi que le BPA était mutagène dans les cellules stimulées, la mutagénicité ayant doublé à 100 pM de BPA et ayant augmenté de 6 fois à 1 µM.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les effets de l'inflammation sur le métabolisme des substances chimiques pourraient justifier une modification des politiques sur l'évaluation des effets des produits chimiques sur la santé. La lignée cellulaire RAW 264.7 constitue une plateforme offerte dans le commerce permettant l'étude des effets d'une induction de l'inflammation sur la mutagénicité ou d'autres effets biologiques.

1.49 Différence dans les effets des fructooligosaccharides et du son de blé de source alimentaire sur l'expression des gènes jouant un rôle dans le transport, la transduction du signal, l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'oncogenèse de l'épithélium du côlon proximal de rats Fischer 344 en bonne santé

Q. Chen, PhD[1], E. Swist[1], M. McAllister[1], J. Raju, PhD[2], S.P.J. Brooks, PhD[1] et K.A. Scoggan, PhD[1,3]

[1] Division de la recherche sur la nutrition, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division de la recherche toxicologique, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Département de biochimie, microbiologie et immunologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Santé Canada examine la possibilité de modifier sa définition des fibres alimentaires (FA) pour inclure les glucides de synthèse comme les fructooligosaccharides (FOS), qui sont considérés comme des FA dans d'autres pays. Afin d'être considérés comme des FA au Canada, les FOS doivent être associés un avantage physiologique « acceptable ». En outre, la liste des avantages physiologiques « acceptables » pourrait être rallongée pour inclure la fermentation. Dans la présente étude, nous avons exploré les liens entre la fermentation et des effets physiologiques en mesurant l'expression de gènes de l'épithélium du côlon de rats après avoir nourri ceux-ci de deux matières fermentables (MF) différentes, soit le son de blé (SB) ou les FOS. Les résultats indiquent que des quantités semblables de MF de différentes sources induisent différents effets. Par conséquent, Santé Canada doit tenir compte à la fois de la source et de la quantité de MF pour élaborer des politiques sur les fibres alimentaires.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Étudier les différents effets de deux sources de matières fermentables alimentaires (FOS et SB) sur l'expression de gènes jouant un rôle dans des voies fonctionnelles particulières du côlon proximal de rats en bonne santé.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons nourri des rats Fischer 344 mâles (10/groupe) pendant six semaines avec une alimentation témoin contenant 10 % (g/g) de cellulose, une alimentation enrichie à 2 %, à 5 % ou à 10 % (g/g) de SB ou une alimentation enrichie à 2 %, à 5 % ou à 8 % (g/g) de FOS. Nous avons isolé l'ARN de l'épithélium du côlon proximal de chacun des rats. Puis, nous avons fait appel à la PCR quantitative en temps réel pour mesurer l'expression d'ARNm de gènes connus pour jouer un rôle dans le transport du monocarboxylate, la transduction du signal de récepteurs couplés à la protéine G, la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'oncogenèse.

EFFETS/RÉSULTATS : Comparativement aux rats témoins, les rats ayant eu un régime alimentaire à base de FOS rapidement fermentables étaient associés à une quantité plus élevée d'ARNm de gènes jouant un rôle dans le transport des acides gras à courte chaîne comme les transporteurs de monocarboxylate *Smct2*, *Mct1* et *Mct4* et une quantité plus faible d'ARNm de *Mct2* ($P \leq 0{,}05$). L'alimentation à base de FOS a aussi eu une incidence sur des gènes jouant un rôle dans la transduction du signal des protéines G en augmentant l'expression de l'ARNm de *Gpr109a* et en abaissant la quantité d'ARNm de *Gpr120*, de *Gpr43*, de *Gprc5a*, de *Rgs2* et de *Rgs16* ($P \leq 0{,}05$). Le régime à base de FOS a aussi haussé la quantité d'ARNm de certains gènes connus liés à l'apoptose, y compris *Bcl2*, *Bcl2-like 1*, *Bak1*, *Caspase 3*, *Caspase 8* et *Caspase 9* ($P \leq 0{,}05$). Les FOS ont aussi diminué la quantité d'ARNm d'oncogènes et de gènes ayant un rôle dans la formation de métastases, soit *Ros1*, *Fos*, *Cd44*, *Fn1* et *Plau*, de même que plusieurs gènes jouant un rôle dans la prolifération cellulaire, y compris *Hbegf*, *Hoxb13*, *Cgref1*, *Wfdc1*, *Tgm3*, *Fgf7*, *Nov* et *Lumican* ($P \leq 0{,}05$). L'alimentation contenant du SB lentement fermentable n'a haussé que l'ARNm des gènes *Smct2*, *Rgs16*, *Gprc5a*, *Gpr109a*, *Bcl2-like 1*, *Caspase 8* et *Fos* ($P \leq 0{,}05$).

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les quantités semblables de MF alimentaires provenant de FOS ou de SB ont modifié de façon différente l'expression de gènes jouant un rôle dans le transport des acides gras à courte chaîne, la transduction du signal des récepteurs couplés à la protéine G, l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'oncogenèse dans l'épithélium du côlon proximal de rats en bonne santé, ce qui indique que la fermentation seule n'est pas le seul agent déterminant la réponse des gènes. Par conséquent, à la fois la source et la quantité de MF peuvent avoir des effets différents sur des fonctions de l'épithélium du côlon. C'est la raison pour laquelle l'on doit tenir compte de ces deux facteurs dans l'élaboration de politiques sur les fibres alimentaires.

1.50 Mesure simultanée du Déchlorane Plus et de diphényléthers polybromés dans le lait maternel

S. Siddique, PhD[1], Q. Xian, PhD[2], N. Abdelouahab, PhD[3], L. Takser, PhD[3], S.P. Phillips, MD[4], Y.L. Feng, PhD[1], B.Wang[1] et J. Zhu, PhD[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Principal laboratoire de l'État sur la lutte contre la pollution et la réutilisation des ressources, Faculté de l'environnement, Université de Nanjing, Nanjing, Chine
[3] Département de pédiatrie, faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Qc)
[4] Family Medicine, Queen's University, Kingston (Ont.)

RÉSUMÉ : Dechlorane Plus (DP) est l'un des nouveaux produits ignifuges. On a fait état de sa présence dans diverses matrices de l'environnement. Dans cette étude, nous avons pour objectif de mesurer simultanément la concentration de DP et d'éthers diphényliques polybromés (EDPB) dans le lait maternel. Il a été établi que la concentration de DP dans le lait maternel était inférieure à celle des EDPB et n'était pas élevée par rapport à celle d'autres espèces biologiques. Toutefois, comparativement à la concentration présente dans la poussière domestique, le DP semble présenter un plus grand risque de bioaccumulation que les EDPB. Cette observation nécessite d'être confirmée par d'autres travaux de recherche.

CONTEXTE/OBJECTIF : L'utilisation des éthers diphényliques polybromés a été interdite ou restreinte dans plusieurs pays. Or, de nombreux autres produits ignifuges halogénés sont toujours en usage. L'un de ces produits halogénés est le Dechlorane plus (DP). Le DP est un produit ignifuge chloré que l'EPA des États-Unis considère comme un produit chimique produit en grande quantité. Jusqu'à maintenant, on n'a pas signalé de présence de DP dans la population générale. L'objectif de cette étude était de mesurer la concentration relative de DP et d'EDPB dans le lait maternel.

MÉTHODE : Nous avons recueilli 87 échantillons de lait provenant de femmes en bonne santé. Dans 2,0 g de lait, nous avons ajouté des substituts marqués. Nous avons ajouté 12 g de sulfate de sodium au lait, puis nous avons procédé à une extraction deux fois, chacune à l'aide de 15 ml de DCM:hexane (1:1 v/v), suivi d'un nettoyage par chromatographie sur gel perméable (GPC). La fraction GPC fraction entre 12 et 22 minutes a été recueillie et réduite à un volume de 500 µl. Le témoin interne a été ajouté avant que l'échantillon subisse une analyse au GC/MS (à l'aide d'une colonne DB-1MS). Le spectromètre de masse fonctionnait en mode d'ionisation chimique négative pour la capture d'électrons à l'aide du programme de surveillance de l'ion choisi (SIM). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de la version 9.2 du logiciel SAS/STAT.

RÉSULTATS : La concentration totale de DP variait de ND à 8,0 ng g^{-1} (moyenne ± écart-type : 0,98 ± 1,34 ng g^{-1}). La valeur moyenne de f *anti* (valeur de l'*anti*-DP divisée par la valeur totale de DP) (0,67 ± 0,10), était très semblable à celle des DP vendus dans le commerce. L'EDB- 47 présentait la valeur la plus élevée (10 ± 12 ng g^{-1}), suivi de l'EDB-153 (5,2 ± 10,1) et l'EDB-99 (4,1 ± 4,5) et le BDE-100 présentait la valeur la moins élevée (3,0 ± 3,7 ng g^{-1}). Nous avons observé trois sources d'exposition distinctes : DP, déca-EDB et penta- / octa-EDB.

CONCLUSION : Nous avons déterminé que la concentration de DP dans le lait maternel était plus faible que celle des EDPB et n'était pas élevée par rapport à celle d'autres espèces biologiques. Toutefois, comparativement à la concentration de la poussière domestique, le DP semble présenter un plus grand risque de bioaccumulation que les EDPB. Cette observation nécessite d'être confirmée par d'autres travaux de recherche.

1.51 Étude de la fumée principale émise par les cigarettes ultrafines vendues au Canada en fonction de quatre conditions différentes de tabagisme

M. Siu[1], E. Soo[1] et S. Desjardins[1]

[1] Direction des substances contrôlées et de la lutte au tabagisme, Bureau de la recherche et de la surveillance, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : En 2007, plusieurs marques de cigarettes ultrafines (CUF), c'est-à-dire ayant une plus petite circonférence que les cigarettes classiques, ont fait leur apparition. Les cigarettes plus fines semblent produire moins de fumée et peuvent donner l'impression qu'elles constituent un produit moins nocif. La présente étude révèle que les CUF contiennent moins de tabac que les cigarettes classiques. Toutefois, en raison de la forme de leur filtre, la concentration de nombreux produits chimiques présents dans la fumée principale émise par les CUF, y compris la nicotine, était comparable à celle des cigarettes classiques. En outre, la concentration de la formaldéhyde, des composés phénolés et de l'ammoniac était beaucoup plus élevée dans la fumée principale des CUF que dans celle des autres cigarettes canadiennes.

OBJECTIF : Étudier les marques de cigarettes ultrafines vendues au Canada et analyser l'effet d'une forme de cigarette présentant une plus petite circonférence sur les émissions de fumée.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Dans l'étude, nous avons examiné l'effet d'une plus petite circonférence sur l'émission de fumée principale en comparant six marques canadiennes de cigarettes ultrafines avec des cigarettes ayant la circonférence habituelle. Nous avons fait appel à quatre conditions de tabagisme différentes, y compris celles de l'ISO, de Santé Canada (conditions intenses) et deux autres conditions. Nous avons analysé les émissions de fumée principale conformément au *Règlement sur les rapports relatifs au tabac* pour ce qui est des analytes, qui comprenaient à titre d'exemple le goudron, la nicotine, le monoxyde de carbone, l'ammoniac, les carbonyles et les phénols, à l'aide de méthodes officielles de Santé Canada. Afin de mieux évaluer comment certaines formes de cigarette peuvent influencer la composition de la fumée, le rendement d'analyte par gramme de tabac constituant la cigarette, c'est-à-dire la concentration d'analyte, a été étudié et a servi à établir des comparaisons.

RÉSULTATS : Les analyses des marques canadiennes de cigarette ultrafines indiquent que celles-ci présentent la même longueur et la même densité du bourrage que les cigarettes classiques, mais contiennent la moitié moins de tabac. Lorsque nous avons comparé les émissions de fumée principale d'une marque de cigarette ultrafine à celles d'une cigarette classique présentant une ventilation par le bout-filtre semblable, toutes les concentrations d'analyte de la marque de cigarette ultrafine étaient semblables ou plus élevées que la marque de cigarette classique dans les quatre conditions de tabagisme. Les quantités de nicotine fournies par les cigarettes ultra minces étaient comparables à celles des cigarettes classiques, tandis que celles de la formaldéhyde, des composés phénoliques (phénol, o-crésol) et de l'ammoniac étaient majoritairement plus élevées dans les marques de cigarettes ultrafines.

CONCLUSION : Il est important d'examiner les habitudes de consommation et de comprendre l'interaction entre la forme du produit et le comportement lié au tabagisme chez les humains lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque d'un produit du tabac. Toutefois, les résultats de cette étude indiquent que les émissions de fumée principale des cigarettes canadiennes ultrafines sont comparables à celles des cigarettes classiques. Par conséquent, les cigarettes ultrafines canadiennes ne doivent pas être considérées comme un produit moins nocif.

1.52 Classification des aliments du Fichier canadien sur les éléments nutritifs en tenant compte des lignes directrices du guide « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien »

S. St-Pierre[1], L. Dumais[2], L.-A. Elvidge[1], K. Esslinger[1], L. Greene-Finestone[3], E. Jones-Mclean[3], B. Mansfield[2], M.-F. Verreault[2], M.Villeneuve[2] et D. Miller[1]

[1] Bureau de la politique et de la promotion de la nutrition, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Bureau des sciences de la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Direction générale de la promotion de la santé et de la prévention des maladies chroniques, ASPC, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCEN) est une base de données qui dresse la liste de la valeur nutritive de plus de 5 800 aliments. On y fait souvent appel pour analyser la teneur en éléments nutritifs des aliments consommés selon les enquêtes sur la consommation d'aliments au pays (enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 2.2 (ESCC 2.2) menées par Statistique Canada) ou dans les provinces. Or, la classification des aliments dans le FCEN ne correspondait pas aux recommandations du plus récent guide « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien » (BMGAC). Par conséquent, il était impossible d'évaluer l'alimentation des Canadiens selon ce guide. Nous avons élaboré un modèle de profil nutritionnel en suivant les recommandations de BMGAC afin de permettre cette évaluation.

CONTEXTE : Afin que Santé Canada puisse évaluer comment les Canadiens suivent les conseils du guide BMGAC, il était nécessaire de classifier les aliments du FCEN en fonction des lignes directrices du guide BMGAC. L'objectif de ces travaux était de catégoriser (classifier) les aliments du FCEN en tenant compte du guide BMGAC et de valider cette classification.

OBJECTIF : Catégoriser (classifier) les aliments du FCEN en tenant compte du guide BMGAC et valider cette classification.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Selon les recommandations du guide BMGAC, nous avons élaboré un modèle de profil nutritionnel. Les principaux éléments nutritifs utilisés pour classifier les aliments du FCEN étaient les suivants : matières grasses totales, glucides et sodium. En fonction des critères relatifs aux allégations nutritionnelles et de la Campagne d'éducation sur le tableau de la valeur nutritive, nous avons établi les limites supérieures et inférieures et avons classé les aliments dans l'une des trois catégories de chacun des groupes alimentaires. Ainsi, les aliments de la catégorie 1 suivent les conseils du guide BMGAC (faible en matières grasses, en glucides et en sodium). Les aliments de la catégorie 2 suivent en partie les recommandations (peu de matières grasses et/ou peu de glucides et/ou peu de sodium) et les aliments de la catégorie 3 ne correspondent pas du tout aux conseils du BMGAC (riches en matières grasses ou en glucides ou en sodium).

RÉSULTATS : En utilisant les tendances alimentaires du BMGAC, nous avons créé 500 régimes alimentaires pour les 16 groupes d'apports nutritionnels de référence (ANREF) selon l'âge et et le sexe à l'aide des aliments des catégories 1 et 2. La teneur en éléments nutritifs de ces régimes alimentaires a été évaluée en fonction de l'ANREF qui s'y rapporte. Ce procédé de validation garantit qu'en cas de consommation des aliments des catégories 1 et 2, les besoins caloriques ne sont pas dépassés, et les besoins nutritionnels sont comblés. Les résultats de l'exercice de validation feront en sorte que le modèle de profil nutritionnel élaboré permettra une classification les aliments conformément aux recommandations du guide BMGAC. Un procédé de validation est en cours au moment où ce résumé est rédigé.

CONCLUSION : Le modèle de profil nutritionnel qui résulte de ces travaux permettra une évaluation de l'alimentation en fonction du guide BMGAC, mais pourrait également avoir d'autres utilités et applications liées à la surveillance et/ou à la recherche au sein du Portefeuille de la Santé.

1.53 Effets d'une carence et d'une alimentation enrichie en acide folique multigénérationnelles sur les lésions chromosomiques chez la souris

B. Swayne[1,3], N. Lukenbill[2], C.L. Yauk, PhD[1] et A.J. MacFarlane, PhD[2]

[1] Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Département de biologie, Université Carleton, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Ce projet vise à déterminer si un apport élevé en acide folique peut entraîner des lésions à l'ADN dans des érythrocytes de souris. Cela est important, car la concentration sanguine de folate dans la population s'est accrue en raison de la fortification obligatoire en acide folique des produits céréaliers depuis 1998. Nous avons établi qu'un apport élevé en acide folique ne cause pas de lésions à l'ADN ni ne protège contre les lésions à l'ADN chez la souris. Ces données permettent de réduire les inquiétudes liées au risque de lésions à l'ADN attribuables à une exposition à long terme à des concentrations élevées d'acide folique de source alimentaire.

CONTEXTE : Une carence en folate diminue la synthèse de novo des nucléotides et le potentiel de méthylation cellulaire, qui peuvent entraîner des lésions à l'ADN. On a émis l'hypothèse qu'un supplément d'acide folique inhibe le métabolisme monocarboné de la voie des folates, qui pourrait aussi conduire à des lésions de l'ADN. Depuis l'introduction d'une fortification, une proportion considérable de la population générale présente une concentration sanguine de folate indiquant un apport élevé d'acide folique. La présente étude examine les effets de régimes alimentaires enrichis ou insuffisants en acide folique sur les lésions à l'ADN afin de vérifier le bien-fondé de préoccupations liées à la fortification en acide folique.

MÉTHODES : Les micronoyaux sont des fragments de chromosomes endommagés perdus au cours de l'anaphase et constituent une indication d'une lésion à l'ADN. Nous avons utilisé un essai sur les micronoyaux pour étudier la fréquence des micronoyaux chez des souris Balb/c soumises à une alimentation carencée en acide folique (0 mg/kg), une alimentation normale (2 mg/kg) ou une alimentation enrichie en acide folique (6 mg/kg) pendant a) trois générations ou b) à partir du sevrage pendant 15 semaines. Nous avons mesuré les micronoyaux dans des réticulocytes (cellules sanguines immatures) et des érythrocytes (cellules sanguines matures). Nous avons distingué les deux types cellulaires par l'expression du récepteur de la transferrine, qui se limite aux réticulocytes. L'ADN intracellulaire était coloré à l'iodure de propidium. Les cellules contenant les micronoyaux ont été mesurées par cytométrie à flux.

RÉSULTATS : *Étude sur le sevrage :* Une alimentation carencée en acide folique entraîne une augmentation statistiquement significative de 1,24 fois ($P < 0{,}001$) la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes de souris. *Étude sur plusieurs générations :* L'alimentation déficiente en acide folique a mené à une augmentation statistiquement significative de 3 fois et 2,7 fois ($P < 0{,}0001$) la fréquence des micronoyaux dans les réticulocytes et les érythrocytes, respectivement. L'alimentation enrichie n'a pas modifié la fréquence des micronoyaux.

CONCLUSIONS : Une carence en acide folique entraîne une augmentation des lésions à l'ADN dans les érythrocytes de souris, du sevrage jusqu'à l'âge mature et sur plusieurs générations. Les régimes alimentaires enrichis en acide folique n'ont pas causé de variation de la fréquence des micronoyaux, ce qui laisser croire qu'une trop grande quantité d'acide folique n'est pas nocive ni ne protège contre les lésions à l'ADN. Ces données permettent de réduire les préoccupations liées au risque de lésions à l'ADN attribuables à une exposition à long terme à des concentrations élevées d'acide folique de source alimentaire.

1.54 Poids de la preuve et évaluation du risque

T. Tao[1], Y. Bhuller[2], Y. Bonvalot[3], M. Hill[4], Klein[5], A. G. Kozak[6], I. Plante[7], et N. Robert[8]

[1] Division de la bioéthique, de l'innovation et de l'intégration des politiques, Direction des politiques scientifiques, DPS, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Direction de l'évaluation sanitaire, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Ottawa (Ont.)
[3] Programme de santé environnementale, région du Québec, DGRP, Santé Canada, Longueuil (Qc)
[4] Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[5] Centre d'évaluation des produits radiopharmaceutiques et biothérapeutiques, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[6] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[7] Bureau de la gestion des risques et de la science, Direction des produits de santé commercialisés, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[8] Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : On cite fréquemment « l'approche fondée sur le poids de la preuve » comme une base sur laquelle on s'appuie pour tirer les conclusions d'une évaluation du risque. Toutefois, les différentes interprétations et l'absence d'un consensus sur sa signification pourraient éventuellement entraver la communication entre les divers intervenants participant à une prise de décision. Pour résoudre ce problème, en 2010, la Direction des politiques scientifiques de Santé Canada a entamé une analyse approfondie de l'approche fondée sur le poids de la preuve dans le cadre d'un projet planifié par un groupe de travail sur l'évaluation scientifique des risques. En examinant les interprétations actuelles et en recherchant les meilleures pratiques exemplaires possibles, grâce à l'analyse, on vise à améliorer l'uniformité et la cohérence des évaluations de risque.

CONTEXTE : L'évaluation du risque associé à une preuve scientifique est un élément essentiel permettant de prendre des décisions éclairées, fondées sur des données probantes, à Santé Canada. En outre, dans le cas de nombreux programmes de règlementation du Ministère, les conclusions et les recommandations tirées d'une évaluation du risque doivent souvent être formulées en l'absence de données probantes définitives indiquant un lien de cause à effet entre une substance particulière ou une activité et les effets sur la santé associés. Dans ce contexte, une « approche fondée sur le poids de la preuve » est fréquemment citée comme assise sur laquelle s'appuient les recommandations en matière d'évaluation du risque et, en dernier, les prises de décisions sur la gestion du risque.

Toutefois, dans de nombreux cas, le recours à ce terme ne s'accompagne pas de définitions précises ni de détails. Dans beaucoup de cas, cette utilisation aboutit à plusieurs interprétations de l'approche fondée sur le poids de la preuve et un manque de consensus sur sa signification. Pour résoudre ce problème, en 2010, la Direction des politiques scientifiques de Santé Canada a entamé une analyse approfondie de l'approche fondée sur le poids de la preuve, dans le cadre d'un projet planifié par un groupe de travail sur l'évaluation scientifique des risques.

MÉTHODE : Nous avons examiné l'approche fondée sur le poids de la preuve telle qu'elle est interprétée, mise en œuvre et diffusée dans divers programmes d'évaluation du risque à Santé Canada et l'avons comparé aux lignes directrices de partenaires clés internationaux.

RÉSULTATS, INCIDENCES ET CONCLUSIONS : Les outils et les méthodologies sont souvent propres à un contexte donné (volets particuliers de programme), mais les principes sous-jacents à l'approche fondée sur le poids de la preuve, par lesquels plusieurs sources d'information sont rassemblées, évaluées et combinées pour aboutir à une conclusion globale, étaient généralement appliqués dans le Ministère et étaient considérés comme compatibles avec les pratiques internationales.

RECOMMANDATIONS : On a déterminé les domaines qui subiront éventuellement une harmonisation et on a établi des listes de vérification pour que la documentation soit transparente. De plus, les schémas, les profils ou les tableaux de preuves pourraient être utiles en tant qu'outils supplémentaires destinés à la communication entre les évaluateurs de risques et les gestionnaires du risque.

Au sein du Ministère, le document explicatif pourrait servir de ressource à valeur ajoutée présentant des données très en contexte et des principes orienteurs permettant de complémenter des lignes directrices et des outils particuliers liés à des programmes.

1.55 Type, quantité et exactitude des messages véhiculés sur les glucides, l'indice glycémique, le sucre et les fibres dans les magazines canadiens

V. Thomson, BASc, RD[1], A. Aziz, PhD[1] et M. Cooper, PhD, RD[1]

[1] Division de la recherche sur la nutrition, Bureau des sciences de la nutrition, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les médias imprimés constituent une source majeure de renseignements sur la nutrition pour les Canadiens. Aucune recherche connue n'a examiné les messages véhiculés par les médias à propos des glucides. Pourtant, il importe de le faire, car les glucides représentent la source d'énergie la plus importante de l'alimentation. Ces travaux de recherche visent à examiner le type, la quantité et l'exactitude des messages sur les glucides véhiculés dans les magazines. Nous avons analysé les messages véhiculés dans certains exemplaires des magazines Châtelaine (CH) et Canadian Living (CL). La majeure partie des messages portant sur les glucides fournissaient des renseignements sur la santé générale et les sources de nutriments. Les messages trouvés dans ces magazines étaient très exacts et correspondaient aux données scientifiques probantes et aux politiques fédérales.

OBJECTIFS : Les médias imprimés constituent une source majeure de renseignements sur l'alimentation pour les Canadiens. Les glucides, l'indice glycémique (IG), le sucre et les fibres sont des sujets faisant l'objet de recherches actives en nutrition. Pourtant, on ne connait aucune étude ayant examiné les messages véhiculés dans les magazines canadiens sur ces sujets. Ces travaux de recherche visent à analyser le type, la quantité et l'exactitude des messages portant sur les glucides publiés dans les magazines.

MÉTHODES : L'échantillon comprenait une année artificielle constituée de 12 numéros de Châtelaine (CH) et de 12 numéros de Canadian Living (CL) choisis entre 2009 et 2010. Nous avons mené une analyse du contenu par déduction à l'aide de critères pré-établis (p. ex., but du message, format du message). Nous avons évalué l'exactitude du message et le degré de correspondance avec les politiques en effectuant des comparaisons avec les données scientifiques probantes et les politiques canadiennes sur la nutrition.

RÉSULTATS : Au total, 358 messages de CL et de CH ont subi un codage, 43, 5, 130 et 197 portant sur des glucides, l'indice glycémique, le sucre et les fibres, respectivement. Le format de la plupart des messages était l'article (n = 191, 53 %), suivi des publicités (n = 163, 46 %). La majeure partie des messages renseignaient les lecteurs sur la santé générale (39 %), la source d'un nutriment (27 %) et une allégation sur la teneur en nutriment (21 %), respectivement. Une proportion de 91 % des messages s'avère exacte lorsqu'on les compare aux publications sur la nutrition et les données probantes scientifiques. Les messages ayant un lien avec des politiques canadiennes sur la nutrition étaient tous conformes.

RÉPERCUSSIONS ET CONCLUSIONS : Il a été établi que les messages étaient principalement des articles et des publicités. Bien que beaucoup d'efforts de recherche aient été déployés pour étudier l'indice glycémique, ce dernier était peu couvert dans ces magazines. Les messages concernant les fibres étaient les plus fréquents, ce qui était prévisible étant donné que les fibres alimentaires ont fait l'objet de travaux scientifiques en nutrition et d'importantes politiques pendant des décennies. Les messages trouvés dans ces magazines étaient très exacts et correspondaient aux données scientifiques probantes et aux politiques fédérales.

1.56 Validation d'analyses à haute résolution de courbes de fusion pour déceler des variations de méthylation de l'ADN

D. Vladisavljevic, MSc[1] et E. Thomson, PhD[1]

[1] Laboratoire de toxicologie par inhalation, Division de la détermination des dangers, BSRSE, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La méthylation de l'ADN est une forme de marqueur épigénétique qui joue un rôle essentiel dans le maintien de fonctions cellulaires par une régulation de l'expression de gènes. L'exposition à des produits chimiques de l'environnement peut modifier la méthylation de l'ADN, ce qui entraîne des variations dans l'expression de gènes pouvant contribuer à la maladie. Par conséquent, les variations de la méthylation de l'ADN et de l'expression génique peuvent servir d'indicateurs révélant de façon précoce les effets d'une exposition à des contaminants. Nous avons validé une méthode sensible permettant de déceler des variations de la méthylation de l'ADN dans le but de compléter des données sur l'expression génique dans le cadre d'études toxicologiques. Cette méthode nous permettra d'approfondir ces études visant à déterminer les risques posés par une exposition à des conditions environnementales.

CONTEXTE : Les marqueurs épigénétiques comme la méthylation de l'ADN jouent un rôle essentiel dans la santé et la maladie chez l'humain, car ils régulent l'expression des gènes. Les contaminants de l'environnement, y compris les polluants atmosphériques, peuvent modifier la méthylation de l'ADN. C'est la raison pour laquelle cette dernière constitue un important paramètre dans les études de toxicologie. Le fait de traiter chimiquement l'ADN avec du bisulfite de sodium permet distinguer un état de méthylation, car les cytosines non méthylées sont transformées en thymine tandis que les cytosines méthylées demeurent protégées, ce qui crée essentiellement un polymorphisme. Cette étude présente une méthode à haut rendement permettant de déceler des variations de méthylation de l'ADN à l'aide d'une analyse des courbes de fusion à haute résolution.

MÉTHODE : Nous avons utilisé des dilutions en série d'ADN génomique méthylé et non méthylé et des oligonucléotides de synthèse dont on connait la séquence pour contrôler de façon précise les profils de méthylation utilisés au cours de la validation des essais. Les amorces ont été conçues pour amplifier l'ADN ayant subi un traitement au bisulfite, peu importe le statut de méthylation. En modifiant la température de renaturation des amorces, nous avons pu optimiser l'intervalle et la résolution de l'essai. Après une amplification par PCR, l'ADN a été analysé à l'aide de courbes de fusion à haute résolution, et les échantillons ont été groupés selon leur profil de fusion. Afin de démontrer l'utilité de l'approche, nous avons traité des cellules épithéliales alvéolaires humaines (A549) avec un agent hypométhylant, le 5-aza-2'-désoxycytidine (DAC; 0, 0,1, 5 M) pendant 24 h et 72 h, et avons examiné les variations de méthylation de l'ADN.

RÉSULTATS : Le fait de modifier la température de renaturation des amorces nous a permis de détecter 1 % de méthylation dans un ensemble de séquences non méthylées. Un seul site méthylé de façon différente était suffisant pour établir une distinction entre des ensembles homogènes. Le traitement de cellules A549 avec 0,1 M de DAC a diminué la méthylation de la séquence d'ADN répétée LINE-1 (long interspersed element), mais aucune modification n'a été observée à la dose élevée, ce qui est cohérent avec les données de pyroséquençage publiées. L'état de méthylation d'un promoteur de gène donné ne suit pas nécessairement la tendance observée avec LINE-1, ce qui laisse penser que les variations de méthylation peuvent dépendre d'une voie.

CONCLUSIONS : L'analyse des courbes de fusion à haute résolution est une méthode sensible permettant de détecter des variations attendues de la méthylation globale de l'ADN (mesurées avec LINE-1) et de la méthylation propre à un gène. Dans de futurs travaux, nous nous servirons de cette méthode pour compléter les données sur l'expression génique recueillies en vue d'une analyse de la toxicité.

1.57 Aptamères : capteurs à base d’ADN destinés à la bioanalyse et la détection des dangers

A. Wahba, PhD[1], A. Cabecinha[1], M. DeRosa, PhD[2], W. Hassen, PhD[3], H. Liu, PhD[1], J. Dubowski, PhD[3] et R. Aranda-Rodriguez, PhD[1]

[1] Division de l’exposition et de la biosurveillance, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Département de chimie, Université Carleton, Ottawa (Ont.)
[3] Département de génie électrique et de génie informatique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Qc)

RÉSUMÉ : L’intérêt croissant pour la surveillance des agents dans l’environnement entraîne une plus grande demande pour des méthodes de détection rapides, économiques et portables. Les aptamères constituent une classe de molécules d’ADN capables de reconnaître des composés cibles précis et sont plus avantageux que les anticorps, car ils sont plus stables et plus faciles à synthétiser et à manipuler. La Division de l’exposition et de la biosurveillance a amorcé un projet visant à mettre au point un capteur à base d’aptamère rapide et économique pour détecter les toxines d’algue dans l’eau.

OBJECTIFS : L’objectif de ce projet est de mettre au point des aptamères d’ADN présentant une affinité particulière pour les toxines d’algue. Ces aptamères seraient alors utilisés dans un capteur économique permettant de surveiller la présence de ces toxines dans l’eau potable et l’eau douce en temps réel au Canada.

MÉTHODES : Les aptamères sont produits à l’aide d’un procédé de sélection *in vitro* (appelé SELEX), dans lequel une banque contenant 10^{15} séquences d’ADN aléatoires est mis en contact avec un support solide sur lequel une molécule cible est fixée. Seules les molécules d’ADN présentant une affinité pour la cible sont retenues. Ces molécules sont, par la suite, amplifiées par PCR (réaction en chaîne de la polymérase) et sont réintroduites dans la colonne pour y subir plusieurs processus de sélection. En général, il faut jusqu’à 20 processus de sélection pour obtenir des aptamères présentant une affinité et une spécificité fortes envers la molécule cible. L’affinité de liaison d’un ensemble d’aptamères pour la cible peut être évaluée par résonance plasmon de surface. Une fois qu’il a été établi qu’un ensemble d’aptamères présente une forte affinité de liaison, la séquence des aptamères est déterminée par clonage moléculaire. Les meilleurs aptamères sont alors ajoutés à un capteur fonctionnant par résonance plasmon de surface et destiné à l’analyse de l’eau.

RÉSULTATS : La première génération d’aptamères obtenus à Santé Canada a été prometteuse une fois que 6 SELEX ont eu lieu. Diverses méthodes permettant de déterminer l’affinité de liaison ont donné des résultats non concluants (polarisation de fluorescence, dialyse à l’équilibre et LC-MS/MS). Enfin, la comparaison de ces aptamères à des anticorps offerts dans le commerce laisse penser que l’affinité de liaison de la cible libre est de l’ordre du µM. Santé Canada met actuellement au point une deuxième génération d’aptamères en recourant à des stratégies anti-sélection et en ajoutant des molécules compétitrices destinées à saturer les interactions non spécifiques, ce qui devrait améliorer l’affinité de liaison. En outre, les résultats préliminaires obtenus par résonance plasmon de surface laissent croire que cette technique sera cruciale pour la détermination de l’affinité de liaison et la mise au point de capteurs.

CONCLUSIONS : La mise au point d’aptamères présente de nombreuses difficultés quant il s’agit de petites molécules. La modification de protocoles SELEX et la mise en œuvre de la résonance plasmon de surface est prometteuse et permettra de mesurer en temps réel des cyanotoxines sur le terrain. Bien qu’il existe des techniques de laboratoire décelant les toxines d’algue, l’analyse est coûteuse et, dans certains endroits où la demande est grande, les délais d’obtention des résultats sont longs (jours). La mise au point de capteurs de cyanotoxines constituerait un outil précieux permettant d’intervenir rapidement en cas de prolifération de cyanobactéries, à la fois dans les sources d’eau potable et les plans d’eau servant aux activités récréatives.

1.58 Les impuretés associées aux produits désamidés réduisent-elles la conservation des médicaments à base protéine comme l'interféron?

K. Wong[1], S. Smith[1] et M.A. Hefford, PhD[1]

[1] Centre for Vaccine Evaluation, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les médicaments à base de protéine présentent une structure beaucoup plus complexe que les médicaments classiques à petites molécules. Par conséquent, leur durée de conservation a tendance à être plus courte. Dans la présente étude, nous avons examiné les effets de la désamidation d'un résidu particulier de l'interféron alpha 2a (IFNa-2a), une substance pharmaceutique, sur la stabilité de la protéine, sur la performance de l'IFNa-2a dans des études de stabilité dans des conditions accélérées et sur la capacité de l'IFNa-2a à être conservé en solution à -20 ℃. Les résultats préliminaires indiquent que non seulement ces impuretés liés au produit réduisent la stabilité thermique, mais leur vitesse de dégradation peut également être accélérée lorsque le produit est stocké.

OBJECTIFS/CONTEXTE : Les produits pharmaceutiques à base de protéine contiennent presque invariablement de petites quantités d'impuretés liées au produit (p. ex., variantes oxydées, désamidées ou collées de l'ingrédient actif), et ces impuretés sont connues pour allonger la durée de conservation du produit pharmaceutique. Comme ces impuretés liées au produit peuvent être moins efficaces que le produit à base protéine d'origine ou présentent une plus grande tendance à s'agréger, la concentration des produits oxydés et/ou désamidés doit respecter les spécifications du produit fini et peut, en partie du moins, permettre de déterminer la date de péremption du produit. Des travaux antérieurs ont montré qu'une modification chimique des protéines telle que l'oxydation et la désamidation peut aussi altérer la conformation et la stabilité des protéines et, de ce fait, peut en fait favoriser la dégradation du produit par d'autres voies. Dans cette étude, nous avons examiné une impureté liée au produit (IFN alpha 2a), ayant subi une désamidation à l'asparagine 65, dans afin de voir si elle a une incidence sur la stabilité inhérente à la protéine (mesurée par dénaturation thermique), la performance du produit dans des études de stabilité en conditions accélérées (en milieu liquide, en solution dans un tampon, à 42 ^{o}C) et la capacité de l'IFN alpha 2a à être conservé congelé (-20 ^{o}C) dans une solution pendant plusieurs mois.

PLAN/MÉTHODES : Nous avons préparé une variante de l'IFN alpha 2a N65D par mutagenèse dirigée du gène de l'IFN alpha 2a, exprimé l'ADNr et purifié la protéine résultante. L'étude de la stabilité thermique de la protéine était suivie d'une mesure du dichroïsme circulaire de la protéine fraîchement préparée et la protéine ayant été conservée pendant un nombre variable de semaines et de mois à -20 ^{o}C ou après incubation à 42 ^{o}C. Nous avons comparé les résultats à un témoin de l'EDQM traité de manière semblable.

PRODUITS/RÉSULTATS : L'IFN alpha 2a N65D présentait une stabilité thermique considérablement moins grande que le témoin de l'EDQM (Tm ~ 52 ^{o}C vs Tm ~ 70 ^{o}C), et cette stabilité semblait décroître avec la durée de conservation. Par conséquent, la désamidation à N65 pourrait avoir un effet direct et nuisible sur la durée de conservation des préparations d'IFN alpha 2a.

INCIDENCES/EFFETS : La désamidation à N65 réduit la stabilité thermique et peut aussi réduire la durée de conservation du produit. Cette possibilité doit être surveillée de près.

1.59 Les isoflavones de soja ont empêché l'accumulation de lipides dans les cellules hépatiques chez le rat et chez l'humain

J. Gaudet[1], C.M. Wood, MSc[1] et C. W. Xiao, PhD[1]

[1] Division de la recherche sur la nutrition, Bureau des sciences de la nutrition, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La stéatose hépatique est l'atteinte hépatique chronique la plus courante en Occident. L'étude que nous avons menée récemment chez le rat a montré qu'une alimentation comprenant des protéines de soja prévenait la formation de gouttelettes de lipides dans le foie, qui sont une caractéristique typique de la stéatose hépatique. Toutefois, on ne savait pas encore quelles étaient les composantes bioactives du soja (protéines ou isoflavones associées) et si elles étaient efficaces chez l'humain. La présente étude a montré que les isoflavones dérivées du soja et leurs principaux composés, la génistéine et la daidzéine, avaient bloqué de façon significative l'accumulation de lipides induite par l'acide oléique dans les cellules hépatiques de rat et d'humain en culture.

OBJECTIF(S) : Étudier l'effet préventif des isoflavones du soja, de la génistéine et de la daidzéine pour la stéatose hépatique en se servant de cultures de cellules hépatiques de rat et d'humain comme modèle.

MÉTHODE : Nous avons ensemencé une lignée cellulaire hépatique de rat, H4IIE, dans des plaques à 96 puits à raison de 1 x 10^4 cellules/puit. Nous avons traité les cellules avec des concentrations croissantes d'acide oléique (0, 50, 100, 200 µM) ou avec 200 µM d'acide oléique en l'absence ou en présence de 0,1, 1, 10, 50 µM de génistéine ou de daidzéine, ou de 0,1, 1, 10 ou 50 µg/ml d'isoflavones pendant 24 heures. La formation de gouttelettes de lipides a été mise en évidence par coloration immunocytochimique, et nous avons quantifié l'accumulation de lipides par un essai colorimétrique pour la stéatose. Nous avons mené la même expérience avec la lignée cellulaire hépatique humaine HepG2 afin de déterminer si les isoflavones du soja avait des effets similaires chez les cellules humaines.

RÉSULTATS : L'acide oléique a fait augmenter l'accumulation de lipides et la formation de gouttelettes de lipides de façon proportionnelle à la dose chez les cellules de la lignée H4IIE. L'ajout d'isoflavones de soja a bloqué de façon significative l'accumulation de lipides induite par l'acide oléique et la formation de gouttelettes de lipides. La supplémentation en isoflavones à une concentration de 50 µg/ml a complètement bloqué les effets de l'acide oléique (200 µM). La présence de génistéine ou de daidzéine, les principales isoflavones du soja, a inhibé l'accumulation de lipides induite par l'acide oléique et la formation de gouttelettes de lipides dans les cellules de la lignée H4IIE. De plus, on a observé des effets similaires des isoflavones du soja, de la génistéine et de la daidzéine chez les cellules de la lignée HepG2.

CONCLUSIONS : Les isoflavones du soja peuvent bloquer de façon efficace l'accumulation de lipides et la formation de gouttelettes de lipides dans les cellules hépatiques du rat et de l'humain, ce qui semble indiquer que l'ingestion d'isoflavones par la consommation d'aliments ou de suppléments de soja pourrait réduire l'incidence des stéatoses hépatiques. Ces données sont utiles à Santé Canada qui doit évaluer les allégations santé relatives au soja.

1.60 Effets des isoflavones et des protéines de soja alimentaires sur la croissance et les taux sériques de lipides et d'acides aminés chez les jeunes rats femelles

C.W. Xiao, PhD[1], C.M. Wood, MSc[1], N. Gibbons, BSc[2], S. Dubland, MSc[2], J. Dahiya, PhD[2], L. Fan, PhD[2], P. Robertson, BSc[1] et G.S. Gilani, PhD[1]

[1] Division de la recherche sur la nutrition, Bureau des sciences de la nutrition, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire de la région de l'Ouest, Direction des programmes de santé et des laboratoires, DGRP, Santé Canada, Burnaby (C.-B.)

RÉSUMÉ : On ne comprend pas tout à fait les effets des isoflavones associées aux protéines de soja sur le métabolisme des acides aminés et la croissance. La présente étude a montré que la consommation d'une grande quantité d'isoflavones de soja conduisait à une diminution du poids corporel, à un accroissement de la citrulline et de la méthionine sériques ainsi qu'à une augmentation du poids des reins et des ovaires chez les jeunes rats femelles, ce qui semble indiquer qu'un excès d'isoflavones pourrait nuire à la croissance, dérégler le métabolisme des protéines et modifier le poids de certains organes chez les jeunes consommateurs.

OBJECTIF(S) : La consommation de protéines de soja a été associée à de nombreux bienfaits pour la santé, mais il existe certains doutes quant à leur valeur nutritionnelle et à l'innocuité des isoflavones qui leur sont associées. La présente étude a porté sur les effets des protéines de soja et de quantités croissantes de suppléments d'isoflavones sur la croissance, les profils en acides aminés sériques et le développement des organes reproducteurs chez les jeunes rats femelles.

MÉTHODE : Nous avons séparé aléatoirement en quatre groupes des rates Sprague-Dawley de 28 jours auxquelles nous avons donné une ration contenant 20 % de caséine ou 20 % d'isolats de protéines de soja (IPS) extraits à l'alcool ainsi que 50, 250 ou 1 000 mg d'isoflavones de soja par kg d'aliments. Au bout de six semaines, nous avons autopsié les rates et mesuré leurs taux d'équol, de glycétine, de daidzéine, de génistéine, d'acides aminés et de lipides sériques.

RÉSULTATS : L'augmentation de la prise alimentaire d'isoflavones de soja a fait augmenter les taux sériques de génistéine, de daidzéine, de glycétine et d'équol. Les rates nourries avec une ration contenant 20 % d'IPS additionnée de 250 ou 1 000 mg d'isoflavones par kg d'aliments présentaient un poids corporel significativement inférieur à celui des rates recevant la ration contenant de la caséine ($p < 0,05$). Toutefois, le poids relatif des reins et des ovaires (en pourcentage du poids corporel) des rates recevant une ration contenant 1 000 mg d'isoflavones était plus important que celui des rates recevant la ration avec la caséine. Le poids relatif de l'utérus et du foie n'a pas varié en fonction de la source de protéines alimentaires et de la présence d'isoflavones. Les rates recevant la ration aux IPS présentaient un taux sérique d'acide glutamique plus faible, mais un taux de glycine plus élevé que les rates recevant la ration à la caséine. La supplémentation alimentaire de 1 000 mg d'isoflavones par kg d'aliments a fait augmenter de façon importante le taux sérique de citrulline et de méthionine, tout en faisant diminuer le taux sérique de LDL, de HDL, de cholestérol total et libre ainsi que de triglycérides en comparaison de la ration à la caséine.

CONCLUSIONS : La consommation de grandes quantités d'isoflavones de soja, soit l'équivalent de la prise de suppléments d'isoflavones chez l'humain, semble nuire à la croissance, entraîner une modification des taux d'acides aminés dans le sang et accroître le poids relatif des reins et des ovaires chez les jeunes rates. Il reste à déterminer si les humains consommant des suppléments d'isoflavones de soja sont affectés de manière similaire. Ces informations sont utiles à Santé Canada qui doit évaluer les allégations santé relatives au soja et la gestion de l'innocuité des produits à base de soja comme les préparations pour nourrissons.

1.61 Un traitement d'association par des analogues de purine et des inhibiteurs du TNF visant les maladies inflammatoires de l'intestin peut accroître davantage le risque de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T selon une analyse postcommercialisation

S. Drmanic Storbeck[1], D. Wang[1], G. Mah Cawthorn[1], S. Semalulu[1] et D. Vu[1]

[1] Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturelle commercialisés, Direction des produits de santé commercialisés, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le risque de lymphome constitue un important problème de santé lié à la prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin (MII). Les patients atteints de MII courent un risque élevé de développer plusieurs cancers, y compris un lymphome. Les données d'une étude entreprise par des promoteurs et des chercheurs universitaires indiquent que ces patients sont particulièrement à risque d'une forme rare de lymphome, le lymphome hépatosplénique à lymphocytes T, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse (CU) lorsqu'ils sont traités par des analogues de purine et des inhibiteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor) administrés en association ou consécutivement. La question est de savoir si ces données ont une incidence sur les stratégies d'atténuation du risque liées à ces produits.

OBJECTIF : Établir s'il est nécessaire de mettre en œuvre des stratégies d'atténuation du risque supplémentaires chez les patients atteints de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T recevant des analogues de purine et des inhibiteurs du TNF, de façon concomitante ou consécutive.

DESCRIPTION(S) : Les deux principaux types de MII, soit la maladie de Crohn et la CU, sont des maladies chroniques associées à un taux élevé de morbidité, mais à une légère augmentation du taux de mortalité par rapport à la population générale. Les résultats d'une méta-analyse laissent croire que les patients recevant des analogues de purine dans le cadre d'un traitement de la MII présentent un risque de lymphome 4 fois plus grand que prévu pour cette population. L'examen des patients à risque de lymphome recevant des inhibiteurs du TNF est plus compliqué, car la plupart de ces patients utilisent de façon concomitante des agents immunosuppresseurs.

PRODUIT(S) : Récemment, une étude de cohorte observationnelle menée en France a montré une plus grande incidence de lymphome chez les patients atteints de MII et recevant des thiopurines. Dans le monde, les rapports de cas indiquent un risque particulièrement accru d'une forme rare de lymphome, le lymphome hépatosplénique à lymphocytes T, principalement chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de maladie de Crohn ou de CU lorsque ceux-ci sont traités par des analogues de purine et des inhibiteurs du TNF administrés en association (de façon concomitante) ou consécutivement de façon rapprochée. Cette observation soulève d'autant plus des préoccupations quant au profil risques-avantages de ces traitements dans le cadre d'une prise en charge des MII.

EFFET(S)/ PROCHAINES ÉTAPES : Actuellement, en Amérique du Nord, les données sur l'innocuité des inhibiteurs du TNF utilisé dans le cadre d'une prise en charge d'une MII indiquent des risques et des avantages d'un recours à ces inhibiteurs, administrés de façon concomitante ou après un traitement par l'azathioprine et/ou la mercaptopurine. Il y aurait lieu de soigneusement soupeser les avantages et les inconvénients au moment où l'on prescrit ces médicaments aux enfants et aux jeunes adultes, en particulier pour traiter une MII pour laquelle il n'existe pas d'autre traitement. L'ajout d'une mise en garde dans la monographie de produit (un document qui spécifie le mode d'emploi du médicament) attire l'attention sur le risque de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez les patients recevant des inhibiteurs du TNF en association avec des analogues de purine. Les données sur l'innocuité des analogues de purine auxquels on s'intéresse ont été mises à jour par plusieurs organisations de réglementation pour tenir compte de ce risque accru. Il reste à déterminer si les stratégies actuelles de gestion du risque sont suffisantes pour réduire au

minimum ce risque ou s'il faut des mesures plus sévères. En faisant connaître ces stratégies de gestion du risque, SC garantira que tous les Canadiens reçoivent un traitement sûr par ces produits.

2.01 Composition des tensioactifs fluorés dans la mousse à formation de pellicule aqueuse

B.J. Asher[1], A. De Silva[2], C. Spencer[2], A. Sluiter[3] et S. Sattar[3]

[1] Division des lieux contaminés, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division de la recherche sur la protection des écosystèmes aquatiques, Environnement Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Infrastructure et Environnement, Défense nationale, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La mousse à formation de pellicule aqueuse (AFFF) est un produit industriel couramment utilisé pour éteindre les incendies d'hydrocarbures, notamment dans les aéroports et les installations militaires. Les mousses AFFF sont principalement composées d'eau, mais elles contiennent généralement entre 1 % et 6 % de tensioactifs fluorés. Comme les renseignements sur la composition des mousses AFFF sont exclusifs, la proportion de ces tensioactifs fluorés, qui pourraient avoir des incidences sur la santé humaine et sur l'environnement, dans les mélanges à mousse AFFF est en grande partie inconnue. Dans la présente étude, nous avons analysé des mousses AFFF afin d'établir les concentrations de différentes classes de tensioactifs fluorés dans des produits et de prédire quels composés pourraient être présents dans les sites contaminés par des mousses AFFF.

CONTEXTE : L'utilisation répandue de produits à mousse AFFF a entraîné la contamination de nombreux sites par des tensioactifs fluorés un peu partout au Canada et dans le monde. La détermination de la composition de ces produits pourrait orienter l'évaluation, la prise en charge et le nettoyage des sites contaminés. Ces connaissances pourraient aussi être utiles dans l'élaboration de recommandations pour la qualité de l'environnement.

MÉTHODE : Nous avons prélevé des échantillons de quatre produits fluorés et de trois produits non fluorés à mousse AFFF dans deux bases de la Force aérienne du Canada, l'une à Winnipeg (Man.) et l'autre à Greenwood (N.-É.), ainsi que dans un poste de pompiers et un aéroport à Winnipeg (Man.). Les échantillons ont été recueillis directement dans des seaux et dilués. Nous avons fait appel à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) pour quantifier plusieurs tensioactifs couramment analysés, à savoir les alkylcarboxylates perfluorés, les alkylsulfonates perfluorés, les sulfonates de télomères fluorés et les alkylsulfonamides perfluorés.

RÉSULTATS : Les alkylsulfonates perfluorés (y compris le perfluorooctane sulfonate; PFOS) et le perfluorooctane sulfonamide, un précurseur du PFOS, étaient absents des formulations AFFF actuellement utilisées. Les sulfonates de télomères fluorés constituent la principale classe de tensioactifs fluorés détectés dans les mélanges à mousse AFFF, les sulfonates de télomères fluorés 8:2 et 6:2 étant les plus courants. Des quantités importantes de plusieurs alkylcarboxylates perfluorés, dont l'acide perfluorooctanoïque (APFO), étaient aussi présentes dans plusieurs formulations. Ces résultats concordent avec les données environnementales limitées portant sur la présence des mousses AFFF dans les sites contaminés.

CONCLUSIONS ET TRAVAUX À VENIR : La présence de sulfonates de télomères fluorés dans ces produits répandus met en évidence la nécessité d'études approfondies sur les incidences de ces composés sur la santé humaine et sur l'environnement. Bien que ces composés aient été observés à des concentrations élevées dans des mousses AFFF, d'autres composés fluorés inconnus pourraient être encore plus abondants. Les travaux à venir, qui viseront une caractérisation plus détaillée, comprendront notamment l'utilisation de techniques de spectroscopie de masse haute résolution (temps de vol) ainsi que du bilan massique par l'analyse du fluor organique total.

2.02 Expression des récepteurs activés par la prolifération des peroxysomes α, δ/β et γ dans des foies de rats traités par du sulfonate de perfluorooctane (SPFO) : étude immunohistochimique

S. Aziz[1], I. Curran[1], G. Bondy[1], M. Barker[1], K. Kapal[1], B. Pascale -Gagnon[1], E. MacLellan[1] et R. Mehta[1]

[1] Division de la recherche toxicologique, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Il est essentiel d'établir le ou les mécanismes de toxicité des contaminants chimiques des aliments pour caractériser, prendre en charge et réduire les risques pour la santé associés à leur présence dans les aliments canadiens. Le sulfonate de perfluorooctane (SPFO), un produit chimique industriel, s'accumule dans la chaîne alimentaire et le sang humain, ce qui donne à penser que les humains sont assez largement exposés. Nos études récentes chez le rat ont révélé que les perturbations du métabolisme des lipides jouaient un rôle considérable dans la toxicité hépatique du SPFO. Les modifications de l'homéostasie des lipides peuvent être attribuées à la prolifération des peroxysomes (PP) dans le foie et à l'interaction entre le SPFO et les récepteurs activés par la prolifération des peroxysomes (PPAR). À ce jour, trois sous-types de PPAR (á, ä/â, et ã), dont le profil d'expression et le ou les rôles varient selon le type de tissu, ont été identifiés chez de nombreuses espèces, y compris l'humain. Dans la présente étude, nous avons établi l'expression relative de ces trois formes de PPAR dans des foies de rats exposés et non exposés au SPFO dans le but d'éclaircir leur rôle potentiel dans l'hépatotoxicité du SPFO.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS(S) : Étudier l'expression de sous-types de PPAR et leur rôle potentiel dans l'hépatotoxicité chez le rat induite par l'exposition au SPFO.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Des foies fixés dans le formol provenant de rats exposés au SPFO par leur alimentation (0-100 mg/kg d'aliments) pendant 28 jours ont été traités par coloration immunohistochimique pour détecter les PPAR. Les PPAR visualisés comme des complexes protéine-anticorps immunocolorés ont été quantifiés, c'est-à-dire le nombre de cellules colorées positivement a été calculé par unité de surface au moyen d'une analyse d'images microscopiques.

PRODUITS/RÉSULTATS : L'immunohistochimie indique que, comparativement aux foies non traités, le SPFO augmente de façon significative l'expression protéique des PPAR-á (p = 0,019) et PPAR-ã (p = 0,022) dans les foies traités de rats aussi bien mâles que femelles. L'expression protéique des PPAR-ä/â a augmenté de façon proportionnelle à la dose dans les foies de rats mâles et femelles, mais aucune différence significative n'a été observée entre les rats exposés au SPFO et les rats non exposés (p = 0,516).

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : L'augmentation de l'expression des PPAR-á induite par la prolifération des peroxysomes dans le foie de rats exposés au SPFO concorde avec la modification des profils d'acides gras et l'élévation de l'acyl-CoA oxydase 1 observées dans la même étude, confirmant l'existence d'un mode d'action de type PP pour le SPFO. Les PPAR-ã, connus pour être exprimés davantage que les PPAR-á dans les tissus humains et de façon prédominante dans les tissus adipeux, étaient aussi exprimés davantage dans les foies des rats traités par le SPFO. Les données actuelles indiquent que, de façon générale, l'humain est réfractaire à la prolifération des peroxysomes hépatiques dépendants de PPAR-á et, par conséquent, peut-être aussi à l'hépatotoxicité du SPFO. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour évaluer, du point de vue toxicologique et de la santé humaine, l'incidence de l'activation observée de PPAR-ã induite par le SPFO dans le modèle de rat et sa relation avec les concentrations de SPFO détectées dans le sang humain.

2.03 Examen de l'utilisation potentielle de la réponse γ-H2AX et des atteintes chromosomiques dans les lymphocytes humains comme biomarqueurs de la sensibilité aux radiations

L.A. Beaton, MSc[1], S. Samiee, MD[2], S. Malone, MD[2], C. Ferrarotto[1], N. Ringuette[1] et R.C. Wilkins, PhD[1]

1 Bureau de la protection contre les rayonnements des produits cliniques et de consommation, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

2 Département de radio-oncologie, Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les patients cancéreux ayant subi une radiothérapie peuvent souffrir d'effets secondaires graves après leur traitement. Le présent projet, qui consiste à examiner des échantillons de sang de patients ayant présenté des effets induits par les radiations ainsi que de patients chez qui les radiations n'ont entraîné aucun effet toxique, vise à établir une méthode permettant de cerner les patients les plus sensibles aux radiations. Les résultats préliminaires montrent que, après l'exposition à une dose élevée de radiations, les cellules sanguines des patients sensibles présentaient plus d'altérations que celles des patients non radiosensibles. La comparaison du nombre d'altérations après l'irradiation pourrait permettre de déterminer les patients sensibles et de leur offrir un traitement différent ou moins intense. La connaissance de l'intervalle des réponses aux radiations, qui est essentielle à l'évaluation des risques pour la santé associés à l'irradiation, aidera à orienter les recommandations relatives à l'exposition aux dispositifs émettant des radiations.

OBJECTIFS : Certains patients ayant subi une radiothérapie manifestent des effets secondaires graves. L'histone H2AX phosphorylée (γ-H2AX) est un signal rapide de cassure double brin de l'ADN, qui survient lorsque les cellules sont exposées à des agents dommageables comme des radiations ionisantes. Le présent projet consiste à évaluer la réponse γ-H2AX *in vitro* dans les lymphocytes ainsi que des paramètres cytogénétiques chez des patients ayant présenté une réponse de radiosensibilité dans le but d'établir un marqueur spécifique pour la radiosensibilité.

PLAN EXPÉRIMENTAL : Le projet s'inscrit dans le cadre d'un essai clinique de phase III portant sur 430 patients atteints d'un cancer de la prostate, dont 3 % (radiosensibles) ont contracté une rectite de grade 3. Nous avons prélevé des échantillons de sang périphérique auprès de 10 patients radiosensibles et de 12 patients ayant bien répondu au traitement (témoins). Pour chacun des échantillons, nous avons évalué la réponse γ-H2AX *in vitro* dans des lymphocytes et dans des sous-populations lymphocytaires ainsi que des paramètres cytogénétiques.

Pour évaluer la réponse γ-H2AX, nous avons exposé les échantillons à des doses de 0-10 Gy et nous avons mis en incubation les échantillons exposés à 2 Gy pendant 0-24 heures entre l'exposition et le traitement. Après l'incubation, les échantillons ont été fixés et colorés avec γ-H2AX-FITC, CD4-PE, CD8-APC et CD19-PC7, puis analysés par cytométrie en flux.

L'épreuve de dénombrement des chromosomes dicentriques a été utilisée pour déterminer, dans les échantillons exposés à 0 et à 6 Gy, le nombre d'aberrations chromosomiques et de fragments surnuméraires par cellule.

RÉSULTATS : Les différentes doses n'ont fait ressortir aucune différence notable entre les patients radiosensibles et les témoins. Les différentes périodes d'incubation ont montré que la réponse γ-H2AX était légèrement plus élevée chez les patients radiosensibles que chez les témoins. À 0 Gy, on n'a observé aucune différence significative sur le plan des aberrations chromosomiques ni des fragments surnuméraires par cellule, tandis qu'à 6 Gy, le nombre moyen de fragments surnuméraires par cellule était considérablement plus élevé

chez les patients radiosensibles que chez les témoins, les valeurs moyennes étant de 2,1 ± 0,4 et de 1,7 ± 0.3, respectivement (p = 0,005).

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les résultats préliminaires portent à croire que les paramètres pourraient être utilisés comme marqueurs pour prédire la radiosensibilité, ce qui pourrait être utile dans l'adaptation individuelle des radiothérapies. D'autres travaux sont en cours pour valider les résultats.

2.04 L'instillation de nanoparticules de noir de carbone provoque un stress oxydatif, une inflammation et des dommages persistants à l'ADN des poumons et entraîne une génotoxicité hépatique chez la souris

J.A. Bourdon[1], A.T. Saber[2], N.R. Jacobsen[2], K.A. Jensen [2], A. Mette Madsen, H. Wallin[2,3], P. Møller[3], S. Loft[3], C.L. Yauk[1] et U. Vogel[2]

[1] Direction des sciences de l'environnement et de l'hygiène des rayonnements, Division des études mécanistiques, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] National Research Centre for the Working Environment, Copenhague, Danemark
[3] University of Copenhagen, Department of Public Health, Section of Environmental Health, Copenhague, Danemark

RÉSUMÉ : Les nanoparticules de noir de carbone (NpNC), particules obtenues par réaction de combustion, sont utilisées dans la fabrication de produits de caoutchouc et de pigments. Elles ont des propriétés uniques en raison de leur petite taille. Par exemple, lorsqu'elles sont inhalées, les NpNC peuvent pénétrer profondément dans les poumons et même atteindre d'autres tissus en passant dans la circulation sanguine. Dans la présente étude, nous avons constaté de l'inflammation et une augmentation des dommages causés à l'ADN chez les souris exposées une seule fois à des NpNC. Nous avons constaté des dommages à l'ADN dans les poumons et le foie, lesquels ont persisté jusqu'à 28 jours après l'exposition. Ces constatations sont importantes parce que les dommages causés à l'ADN peuvent entraîner des mutations et causer le cancer. Ainsi, nos résultats fournissent d'importantes informations sur les répercussions potentielles de l'inhalation de nanoparticules sur la santé aux fins de la règlementation des produits toxiques.

OBJECTIF : 1. Déterminer les répercussions génotoxiques en fonction de la dose dans les poumons et le foie par suite de l'inhalation de nanoparticules de noir de carbone. 2. Établir le lien entre la génotoxicité et le stress oxydatif ainsi que l'inflammation en fonction de la dose et après différents temps de récupération suivant l'exposition.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Nous avons examiné la composition cellulaire du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LLBA), les cassures des brins d'ADN (CB_{ADN}) et les dommages oxydatifs causés à l'ADN chez des souris C57BL/6, 1, 3 et 28 jours après une instillation de 0,018, 0,054 ou 0,162 mg de NpNC Printex 90; nous avons comparé ces résultats avec ceux obtenus pour des témoins. Nous avons procédé à un test des comètes pour évaluer les CB_{ADN} des cellules du LLBA, des poumons et du foie de même que les cibles de la formamidopyrimidine-ADN glycosylase ($_{CIBLES}Fpg$) dans les poumons.

RÉSULTATS : Le nombre de cellules du LLBA est resté élevé jusqu'à 28 jours après l'exposition ($p < 0,001$) aux deux doses les plus élevées. Nous avons observé des CB_{ADN} pulmonaires pour toutes les doses au jour 1 suivant l'exposition ($p < 0,001$), lesquelles étaient nombreuses jusqu'au jour 28 ($p < 0,05$) aux deux doses les plus élevées. Le nombre de CB_{ADN} dans les cellules du LLBA était élevé en comparaison des témoins pour la dose la plus élevée tous les jours suivant l'exposition ($p < 0,05$). Les $_{CIBLES}Fpg$ dans les poumons ont augmenté à toutes les doses et pour tous les temps de récupération, avec un accroissement significatif aux jours 1 et 3 suivant l'exposition en comparaison des témoins ($p < 0,001$-$0,05$). Nous avons observé des CB_{ADN} dans les cellules hépatiques au jour 1 ($p < 0,001$) et au jour 28 ($p < 0,001$) suivant l'exposition. Le nombre de cellules du LLBA était en forte corrélation avec les $_{CIBLES}Fpg$ des cellules pulmonaires ($r = 0,88$, $p < 0,001$), mais la corrélation avec les CB_{ADN} était plus faible ($r = 0,52$, $p = 0,08$).

CONCLUSION : Le dépôt de NpNC dans les poumons des souris provoque des effets inflammatoires et génotoxiques qui persistent longtemps après l'exposition. Les NpNC cause un stress oxydatif et entraîne une génotoxicité tant dans les tissus exposés directement (poumons et cellules broncho-alvéolaires) que les tissus exposés de façon indirecte (foie).

2.05 Les régimes amaigrissants augmentent les concentrations sériques et tissulaires de BPC et de pesticides organochlorés emmagasinés dans les tissus adipeux

W.J. Bowers[1], N. Li[1] et C. Tokhonov[2]

[1] Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Direction des soins de santé primaires et de la santé publique, DGSPNI, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'exposition aux BPC et aux pesticides organochlorés et l'obésité sont des problèmes plus courants chez les Autochtones que dans le reste de la population. Comme les BPC et les pesticides organochlorés s'accumulent dans les tissus adipeux, les régimes visant à réduire la masse adipeuse peuvent favoriser leur libération dans le sang et dans d'autres organes. La présente étude visait à examiner cette question par l'analyse de rongeurs exposés à un mélange de ces produits chimiques. Un régime visant à réduire la masse adipeuse a accru les concentrations de BPC et de pesticides de 4 fois dans le sang et de 2-4 fois dans les muscles, le foie et le cerveau. Les régimes amaigrissants ont des avantages évidents pour la santé, mais ils augmentent également l'exposition des organes aux produits chimiques ci-dessus; les effets de cette exposition sur la santé sont inconnus.

CONTEXTE : Historiquement, les populations autochtones consommant des aliments traditionnels sont davantage exposées aux contaminants lipophiles (BPC et pesticides) et présentent des taux d'obésité plus élevés que l'ensemble de la population canadienne; la perte de poids visant à réduire l'obésité est donc recommandée dans ces populations. Comme les contaminants lipophiles s'accumulent dans les tissus adipeux, les régimes amaigrissants peuvent favoriser leur libération dans la circulation sanguine. Des études limitées sur l'alimentation chez l'humain indiquent que les régimes amaigrissants augmentent les concentrations sériques de contaminants. La présente étude visait à établir si la perte de poids augmentait les concentrations sériques et tissulaires de contaminants lipophiles chez des rongeurs soumis à des conditions de laboratoire rigoureusement contrôlées.

PLAN/MÉTHODES : Des rats ont été exposés à un mélange de produits chimiques fondé sur les profils sanguins d'Inuits à raison de 2,5 mg/kg/j pendant 28 jours, puis soumis à un régime visant à réduire la masse corporelle de 20 % en 14 ou 28 jours. D'autres rats ont reçu la même dose sans toutefois faire l'objet du régime amaigrissant. Des échantillons de tissus ont été prélevés 0, 14 ou 28 jours après le traitement, et les concentrations résiduelles ont été mesurées dans le sérum, les tissus adipeux, le foie, les muscles et le cerveau.

RÉSULTATS : Les concentrations de contaminants chez les animaux non soumis au régime amaigrissant ont diminué d'environ 25-50 % en 28 jours dans le sérum, le foie, les muscles et le cerveau, mais elles ont augmenté dans les tissus adipeux pendant la même période. La perte de poids a augmenté (jusqu'à 4 fois) les concentrations dans le sérum 14 et 28 jours après le traitement ainsi que les concentrations dans le foie, les muscles et le cerveau (2-4 fois) et les tissus adipeux.

CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS : L'augmentation des concentrations dans le foie, les muscles et le cerveau après le régime amaigrissant indique que la perte de poids entraîne la libération dans la circulation sanguine de contaminants lipophiles emmagasinés dans les tissus adipeux et leur redistribution vers d'autres organes (foie, muscles et cerveau). Chez les populations ayant des antécédents d'exposition à des BPC, les régimes amaigrissants sont susceptibles d'accroître les concentrations de contaminants dans le sang et dans les

tissus des organes. Comme les concentrations de contaminants dans les tissus lipophiles sont mal connues chez l'humain, les effets sur la santé des concentrations accrues de contaminants dans le sang et dans les tissus des organes attribuables à un régime amaigrissant sont inconnues. Bien que les régimes amaigrissants puissent réduire certains risques pour la santé, les conséquences de la réexposition aux contaminants restent à déterminer.

2.06 Nouvelle ligne directrice de l'OCDE visant l'étude prolongée de la toxicité pour la reproduction sur une génération

S. Butt[1], M.G. Wade[2] et L. Stachiw[1]

[1] Direction de l'évaluation sanitaire, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Un groupe de scientifiques internationaux a mis au point une nouvelle méthode pour étudier les effets des produits chimiques sur le développement avant et après la naissance. Ce nouveau plan représente une amélioration par rapport à la méthode actuelle d'analyse des effets tout en permettant une utilisation plus efficace des animaux. Les résultats de l'étude, qui amélioreront les décisions en matière de réglementation touchant la santé de la population canadienne, deviendront la norme mondiale pour déterminer si des produits chimiques posent des risques pour la reproduction et le développement.

CONTEXTE : L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a mis au point une étude prolongée de toxicité pour la reproduction sur une génération (EOGRTS) comme solution de rechange à l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations (ligne directrice 416 de l'OCDE) pour fournir une orientation supplémentaire concernant l'examen des effets des produits chimiques sur : 1) l'intégrité et la performance de l'appareil reproducteur; 2) le développement prénatal et postnatal; et 3) la toxicité systémique aux différents stades de la vie.

DESCRIPTION : Un groupe de travail de l'OCDE, constitué de scientifiques de milieux gouvernementaux, universitaires et industriels (spécialisés dans la toxicité pour la reproduction, dans la toxicité et la neurotoxicité pour le développement et dans l'immunotoxicité), s'est réuni pour établir la structure, le contenu et la faisabilité d'une étude EOGRTS.

PRODUITS : L'étude EOGRTS fournira de nouvelles données et/ou corroborera les données existantes au sujet des effets des produits chimiques sur le développement, l'intégrité et la performance des appareils reproducteurs de l'homme et de la femme. Ce nouveau plan comporte de nouveaux paramètres liés au développement et à la reproduction comparativement à la ligne directrice 416 (c.-à-d. distance ano-génitale, toxicocinétique, rétention des mamelons, autres examens histopathologiques, chimie clinique et mesures hématologiques). Bien que l'étude EOGRTS nécessite le même nombre de femelles gravides que la ligne directrice 416, plusieurs paramètres sont évalués chez un plus grand nombre d'animaux, permettant une utilisation plus efficace de ceux-ci. La décision d'évaluer la deuxième génération sera fondée sur des critères internes et externes (ligne directrice 117 de l'OCDE). De plus, l'étude EOGRTS offre la possibilité d'évaluer la neurotoxicité pour le développement et/ou l'immunotoxicité pour le développement, qui pourrait réduire considérablement l'utilisation d'animaux dans les cas où ces thèmes distincts ne sont pas étudiés.

INCIDENCE : L'étude EOGRTS, du fait de sa prise en compte d'un plus grand nombre de paramètres et d'animaux par portée, présente une puissance et une sensibilité accrues en ce qui a trait à la détection des effets sur la reproduction et le développement comparativement à la ligne directrice 416. Par ailleurs, comme la deuxième génération ne sera plus systématiquement requise, cette méthode nécessitera nettement moins d'animaux que la ligne directrice 416. Les résultats de l'étude EOGRTS amélioreront les décisions en matière de réglementation touchant la santé de la population canadienne.

2.07 Les polluants atmosphériques augmentent-ils l'effet des aéroallergènes sur les hospitalisations pour l'asthme? Résultats d'une analyse chronologique dans 11 villes canadiennes

S. Cakmak, PhD[1], R. Dales, MD[2] et F. Coates, MSc[3]

1 Division des études sur la population, BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Département d'épidémiologie et de médecine sociale, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
3 Aerobiology Research Laboratories, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Il y a lieu de croire que la réponse asthmatique aux allergènes en suspension dans l'air est intensifiée par l'exposition à la pollution atmosphérique. Pour explorer ce phénomène, nous avons analysé des données sur les hospitalisations et la pollution atmosphérique dans dix villes canadiennes sur une période de 13 ans. Nous avons observé que les polluants atmosphériques modifient l'association entre les expositions de courte durée à des aéroallergènes et les hospitalisations pour l'asthme, ce qui porte à croire qu'une prédisposition allergique augmente la sensibilité à l'air de mauvaise qualité. L'effet des aéroallergènes était plus marqué les jours de forte pollution atmosphérique. La réduction de l'exposition à la pollution atmosphérique pourrait se traduire par un moins grand nombre d'exacerbations des symptômes allergiques de l'asthme.

BUT : Des données expérimentales indiquent que la réponse asthmatique à un aéroallergène peut être intensifiée par l'exposition antérieure à un polluant atmosphérique. Pour déterminer l'importance de cette observation dans l'ensemble de la population, nous avons comparé l'effet d'aéroallergènes sur les hospitalisations pour l'asthme entre les jours de forte et de faible pollution atmosphérique dans dix grandes villes canadiennes.

MÉTHODES : Nous avons mené une analyse chronologique quotidienne. Les résultats ont été ajustés selon le jour de la semaine, la température, la pression atmosphérique et l'humidité relative.

RÉSULTATS : La population totale des villes était de 12 155 739 personnes en 2000, année correspondant au milieu de l'étude. La saison des allergies dure généralement de mars à octobre. Le nombre moyen d'hospitalisations pour l'asthme pendant les treize années visées par l'étude durant la saison des allergies était de 28,67. Les moyennes quotidiennes de la pollution atmosphérique n'ont pas dépassé les recommandations nationales américaines relatives à la qualité de l'air ambiant **(http://www.epa.gov/air/criteria.html).** Nous avons noté des différences entre les villes sur le plan de la pollution atmosphérique; les plus importantes concernaient les PM_{10}, qui ont varié d'environ 12 à 27 µg/m^3 de mars à octobre.

La densité pollinique quotidienne s'est située en moyenne autour de 15 grains par mètre cube pour le gazon et les mauvaises herbes et de 30 pour les arbres. La densité des spores (ascomycètes – champignons en forme de coupe, les basidiomycètes - champignons de type truffe, deutéromycètes - champignons imparfaits) a varié de 300 à 2 200 par mètre cube.

Des modifications importantes (p = 0,05) du risque relatif d'hospitalisation associées aux augmentations interquartiles des pollens d'arbres ont été observées les jours de faibles $PM_{2,5}$ par rapport aux jours de $PM_{2,5}$ élevées. Nous avons aussi noté un risque relatif élevé d'hospitalisation (p = 0,05) les jours de faibles PM_{10} par rapport aux jours de PM_{10} élevées pour les spores d'ascomycètes, de basidiomycètes et de deutéromycètes ainsi que de pollens de mauvaises herbes.

CONCLUSIONS : L'effet des basidiomycètes et des deutéromycètes semble être plus élevé les jours de forte pollution atmosphérique. La réduction de la pollution atmosphérique pourrait réduire le nombre d'exacerbations des symptômes allergiques de l'asthme menant à une hospitalisation.

2.08 Établissement d’une concentration d’équivalent radon pour la prise en compte de l’exposition au thoron

J. Chen, PhD[1] et D. Moir, PhD[1]

[1] Bureau de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L’exposition au radon a été établie comme la deuxième cause du cancer du poumon après le tabagisme. Le thoron est un isotope du radon. Pour évaluer l’exposition totale au radon et au thoron, nous avons établi pour le thoron le concept de concentration d’équivalent radon, défini comme la concentration de radon nécessaire pour produire la même dose effective annuelle que celle découlant d’une concentration donnée de thoron. L’exposition totale, qui correspond à la somme de la concentration de radon et de l’équivalent radon de la concentration de thoron, devrait être comparée à la ligne directrice canadienne sur le radon. Ce concept élimine la nécessité d’établir une ligne directrice distincte pour l’exposition au thoron dans l’air intérieur.

OBJECTIF/CONTEXTE/QUESTION : Le radon est un gaz radioactif d’origine naturelle qui provient de la désintégration de l’uranium et du thorium présents dans les roches et le sol. Le radon et ses produits de désintégration, qui sont les principales causes de l’exposition humaine à des rayonnements naturels, ont été établis comme la deuxième cause du cancer du poumon après le tabagisme. Le radon 222 et le radon 220 sont les principaux isotopes du radon, le terme « radon » désignant le radon 222 et le terme « thoron », le radon 220. Des études ont montré que le thoron est à l’origine de 10 % de l’exposition au radon dans l’air intérieur au Canada. Pour évaluer l’exposition totale au radon et au thoron dans l’air intérieur, nous avons établi pour le thoron le concept de concentration d’équivalent radon.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : L’équivalent radon de la concentration de thoron se définit comme la concentration de radon nécessaire pour produire la même dose effective annuelle que celle découlant d’une concentration donnée de thoron. L’exposition totale au radon et au thoron dans l’air intérieur correspond à la somme de la concentration de radon et de l’équivalent radon de la concentration de thoron.

PRODUITS/RÉSULTATS : L’exposition totale au radon et au thoron devrait être comparée à la ligne directrice canadienne sur le radon. Si l’exposition totale dépasse la valeur de la ligne directrice, les mesures correctives nécessaires doivent être prises. Dans le cas des résidences ayant déjà fait l’objet d’analyses des concentrations de radon au moyen de détecteurs de radon, Santé Canada recommande de mesurer la concentration de radon pendant 3 mois durant la période de chauffage de l’automne et de l’hiver, non seulement pour assurer une estimation conservatrice de la concentration annuelle moyenne de radon, mais aussi pour faire ressortir toute exposition au thoron pouvant avoir été manquée.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Ce concept élimine la nécessité d’établir une ligne directrice distincte pour l’exposition au thoron dans l’air intérieur. Comme les concentrations de thoron sont beaucoup plus faibles que les concentrations de radon dans la plupart des résidences du Canada, il n’est pas non plus nécessaire de mesurer les concentrations de thoron dans les résidences ayant déjà fait l’objet d’analyses des concentrations de radon.

2.09 Analyse des tendances en matière d'exposition dans l'ensemble de la population – Substances hautement prioritaires évaluées dans le cadre du « Défi » du Plan de gestion des produits chimiques du Canada

A. Zidek[1] et C. Chun[1]

[1] Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Depuis 2007, Santé Canada et Environnement Canada ont mené des évaluations des risques liés aux substances définies comme hautement prioritaires dans le cadre du « Défi ». Pour déterminer les facteurs d'exposition chez l'humain, nous avons examiné les différents paramètres et mesures d'exposition utilisés pour estimer l'exposition dans l'ensemble de la population. Cette analyse a permis de déterminer les principales voies d'exposition, à savoir les voies respiratoires (inhalation) et la peau (pénétration cutanée). D'autres résultats de l'analyse seront décrits, y compris les tendances en matière d'exposition qui sont ressorties dans les évaluations des substances hautement prioritaires. La connaissance des facteurs d'exposition contribuera à établir et à améliorer les approches à venir du Plan de gestion des produits chimiques du Canada.

CONTEXTE : Le Plan de gestion des produits chimiques du Canada prévoit la tenue d'évaluations des risques dans le cadre de l'engagement international du Canada envers une gestion écologiquement rationnelle des produits chimiques d'ici 2020. À la suite du dénombrement d'environ 23 000 substances commerciales existantes, Santé Canada et Environnement Canada ont effectué une évaluation préalable des substances hautement prioritaires dans le cadre du « Défi »; en tout, plus de 50 substances définies comme hautement prioritaires ont été évaluées sur le plan de leur incidence sur la santé humaine. Dans cette évaluation, nous avons caractérisé l'exposition de l'ensemble de la population aux substances dans l'environnement à partir des données de surveillance existantes et de modèles d'exposition tels que ChemCAN dans le but d'estimer les concentrations dans l'environnement. L'exposition aux substances par l'utilisation de produits de consommation a été caractérisée à l'aide de modèles d'exposition, d'algorithmes, d'études fondées sur l'exposition et de données sur les concentrations de différentes sources.

DESCRIPTION : Nous avons effectué une analyse des caractérisations de l'exposition humaine fondées sur environ 200 évaluations des risques menées dans le cadre du « Défi » en examinant collectivement les données produites, les modèles d'exposition, les sources et les voies d'exposition, les mesures de l'exposition et les principales expositions.

RÉSULTATS : En général, les principales voies d'exposition par les produits de consommation et par les milieux de l'environnement étaient la peau et les voies respiratoires, respectivement. Des expositions par les produits de consommation ont été observées et estimées dans environ 70 % des évaluations. Des expositions par les milieux de l'environnement (air, eau potable, aliments, sol, poussières) ont été observées et estimées dans près de 70 % des évaluations, dont environ la moitié étaient fondées sur des données de surveillance canadiennes. D'autres résultats de l'analyse seront décrits dans la présente affiche, y compris les tendances en matière d'exposition qui sont ressorties dans les évaluations ci-dessus.

RÉPERCUSSIONS : La connaissance des facteurs d'exposition contribuera à la mise au point de nouveaux outils d'évaluation des expositions en plus d'améliorer les activités à venir du Plan de gestion des produits chimiques du Canada. Les besoins en matière de données et d'outils seront définis à partir des évaluations des risques destinées à orienter les décisions en matière de réglementation.

2.10 Examen et évaluation de l'utilisation de mélanges d'activation métabolique contenant le surnageant postmitochondrial hépatique humain pour évaluer la génotoxicité *in vitro*

J. Cox, BSc[1] et P.A. White, PhD[1]

[1] Division des études mécanistes, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Santé Canada utilise régulièrement des données toxicologiques obtenues par l'exposition de cellules en culture à des produits chimiques (c.-à-d. essais *in vitro*). Des préparations d'origine murine sont employées pour reproduire le métabolisme hépatique chez les mammifères. Dans la présente étude, nous avons comparé les résultats obtenus au moyen de matériel conventionnel d'origine murine à ceux obtenus au moyen de matériel d'origine humaine dans le but de déterminer si l'utilisation de matériel d'origine humaine augmentait la précision des essais toxicologiques. Les résultats indiquent que le matériel d'origine murine entraîne fréquemment une surestimation de la toxicité. Cependant, certains groupes de composés montrent une tendance inverse. D'autres recherches sont nécessaires pour établir de façon définitive l'utilité relative des systèmes métaboliques d'origine humaine dans les évaluations toxicologiques *in vitro*.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS : L'évaluation de la génotoxicité *in vitro* repose généralement sur l'utilisation d'un mélange exogène d'activation métabolique pour reproduire le métabolisme chez les mammifères. Un grand nombre de mélanges d'activation contiennent un surnageant postmitochondrial (p. ex., microsomes, S9) de foie de rat. Le système d'activation prédominant est constitué de la fraction hépatique S9 de rats Sprague-Dawley mâles exposés à l'Aroclor-1254. Bien que les lignes directrices de l'OCDE permettent l'utilisation d'autres préparations S9, les évaluations font rarement appel à des fractions S9 d'origine humaine. La présente étude vise à examiner et à évaluer l'utilisation de fractions hépatiques S9 humaines dans l'évaluation de la génotoxicité.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons mené un examen approfondi des publications scientifiques, et nous avons réuni toutes les évaluations publiées de la génotoxicité ayant fait appel à des fractions S9 de foie humain dans une feuille de calcul MS Excel. Au total, 1 178 observations (fonctions concentration-réponse) ont été obtenues. De celles-ci, 904 proviennent d'un essai de mutation réverse sur *Salmonella* (c.-à-d. test d'Ames). Les données recueillies ont fait l'objet d'une analyse de la variance par le logiciel SAS v. 9.2.

PRODUITS/RÉSULTATS : L'activation par fraction S9 de foie humain donne souvent une mutagénicité plus faible sur *Salmonella*, particulièrement pour les composés nécessitant une activation par CYP1A1 (p. ex., BaP, 3MC) ainsi que l'aflatoxine B1 et les imadazo-azaarènes tels que Trp-P-2 et IQ (1 à 2,5 ordres de grandeur). Inversement, l'activation par fraction S9 de foie humain donne des potentiels plus élevés pour les amines aromatiques tels que 2AA, 2AF et AAF (0,5 à 1,5 ordre de grandeur). Bien que les résultats n'aient fait ressortir aucune différence significative entre les échantillons de S9 d'origine humaine selon qu'ils étaient combinés ou pris individuellement, nous avons observé que certains foies humains avaient une activité enzymatique considérablement plus élevée que d'autres.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : La mutagénicité sur *Salmonella* des composés nécessitant une activation métabolique exogène (S9) s'avère généralement plus faible si l'évaluation fait appel à des préparations constituées de fractions hépatiques S9 humaines. Cependant, certaines substances, telles que les amines aromatiques, peuvent produire des réponses plus importantes si elles sont

évaluées au moyen de fractions hépatiques S9 humaines. Les variations individuelles du profil enzymatique des fractions hépatiques S9 humaines rendent nécessaire l'utilisation de matériel combiné. Des recherches devraient explorer l'effet relatif des fractions hépatiques S9 humaines l'activité mutagène évaluée dans le cadre des tests sur cellules de mammifères.

2.11 Méthylation d'éléments répétés d'ADN dans le foie de rats exposés en période périnatale à des polluants organiques persistants

C. Cummings-Lorbetskie[1], G.-h. Xiao[1] et D. Desaulniers[1]

[1] Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Nous avons mesuré le degré de modification d'origine chimique de l'ADN dans le foie de rats exposés à des mélanges de polluants environnementaux avant et après leur naissance. Même si des études chez l'humain ont montré que la méthylation de l'ADN des cellules sanguines était liée à la concentration sanguine de polluants, nous n'avons pas observé de modification de l'ADN du foie de rats exposés à des produits chimiques. Nous avons analysé l'ADN du foie, car il s'agit là du principal organe de détoxification de l'organisme, mais les globules blancs pourraient se révéler être un indicateur plus sensible de l'exposition aux produits chimiques.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Des études portant sur l'être humain ont permis de mettre en évidence une association négative entre la concentration plasmatique de polluants organiques persistants (POP) et le degré de méthylation globale de l'ADN du sang. L'hypométhylation globale de séquences génomiques répétitives telles que les longs et les courts éléments d'ADN répétés dispersés (LINE, pour long interspersed nuclear elements, et SINES, pour short interspersed nuclear elements) et l'ADN alpha-satellite (α-sat) a été reliée à l'instabilité chromosomique du cancer. Dans l'étude présentée ici, nous avons voulu déterminer si l'exposition à des POP en période périnatale change la méthylation de l'ADN du foie, principal organe de détoxification.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons exposé des rats *in utero* et/ou par ingestion de lait à des POP en donnant à manger à des rates en gestation, du jour 0 au jour 20 post-natal, l'un ou l'autre des 3 mélanges de produits chimiques suivants : 1 - « M », à raison de 1 mg/kg/jour (BPC, pesticides organochlorés et méthylmercure), 2 – un mélange d'agonistes du récepteur des aryl-hydrocarbures « AhR », à raison de 1,7 ng/kg/jour (BPC non-ortho, PCDD, PCDFs) ou 3 – un mélange de 0,5 M-Ahr. Aux jours 0, 21 et 85 après la naissance des rats, nous avons mesuré la méthylation de l'ADN dans leur foie par pyroséquençage des éléments répétitifs LINE-1, ID (pour Identifier Elements, éléments appartenant à la famille des SINE) et α -sat.

PRODUITS/RÉSULTATS : Toutes les analyses portaient sur la méthylation de positions individuelles de la cytosine, et la corrélation de Pearson a atteint une valeur comprise entre 0,910 et 0,941 pour les LINE1, chiffrée à 0,997 pour les éléments ID et comprise entre 0,982 et0,983 pour les α-sat. Toutes les analyses ont permis de détecter des augmentations significatives ($p < 0,0001$,ANOVA) du degré de méthylation liées à l'âge atteignant un valeur comprise entre 2 et 4 %. L'analyse des éléments LINE1 a aussi permis de mettre en évidence une méthylation supérieure de 1,5 % dans le foie des femelles par comparaison aux mâles ($p < 0,0001$,ANOVA). Aucun produit chimique n'a changé le degré de méthylation globale de l'ADN du foie des rats.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : La méthylation des éléments répétitifs de l'ADN du foie n'est pas un indicateur sensible de l'exposition périnatale aux POP. La méthylation des promoteurs géniques est actuellement à l'étude. Par ailleurs, l'analyse de l'ADN du sang des rats correspondrait peut-être mieux rendre aux travaux effectués sur le sang humain. Notre projet devrait contribuer à déterminer l'origine chimique des changements du degré de méthylation de l'ADN observés chez l'être humain et jeter sur cette question un éclairage très utile pour les évaluateurs et les analystes de politiques.

2.12 Concentrations de contaminants chez les mères dans le Nord du Canada : considérations relatives à l'échantillonnage

M. Curren[1], J. Van Oostdam[1], K. Davis[2], B. Adlard[1], T. Leech[1], S. Donaldson[1], K. Kandola[3], J. Brewster[4] et F. Said[2]

[1] Bureau de la surveillance des produits chimiques, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division des études sur la population, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Gouvernement des Territoires du Nord-Ouest
[4] Gouvernement de Nunavut

RÉSUMÉ : Le Programme de lutte contre les contaminants dans le Nord a analysé un grand nombre d'échantillons de sang maternel pour y vérifier la présence de contaminants environnementaux dans l'Arctique canadien. Les ensembles de données régionales permettent de suivre l'évolution de la situation et d'évaluer si les taux de contaminants vont en augmentant ou en diminuant. De plus, l'analyse des données permet d'évaluer les plans d'étude et fournit des renseignements sur la taille adéquate des échantillons de population, sur la fréquence des collectes de données et sur la parité de chaque mère. Les méthodes d'échantillonnage actuelles ont mis au jour des données révélant des expositions plus élevées à certains organochlorés et métaux lourds chez les mères dans les régions du Nord comparativement aux femmes en âge de procréer dans le Sud du Canada; cependant, de façon générale, les concentrations de ces substances dans le sang maternel est en train de diminuer dans le Nord.

OBJECTIFS/CONTEXTE : Depuis 1991, le Programme de lutte contre les contaminants dans le Nord (PLCN) a analysé un large éventail de métaux et d'organochlorés dans le sang maternel à un ou plusieurs points différents dans le temps dans l'Arctique canadien. Les difficultés liées aux études de biosurveillance comprennent notamment le recrutement des participantes, les coûts et la qualité des données. La présente étude vise, d'une part, à analyser les données existantes du PLCN et à établir les considérations en matière d'échantillonnage à intégrer dans les activités de biosurveillance à venir afin de faciliter la mise au point d'études de suivi et, d'autre part, à comparer les données sur les femmes du Nord canadien aux résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) concernant les femmes dans le Sud du Canada afin de vérifier si des facteurs tels que la parité et la région influent sur les concentrations de contaminants.

MÉTHODES : Dans les études du PLCN, on a recueilli des échantillons de commodité de sang maternel en raison de la faible densité de population dans la plupart des régions de l'Arctique canadien. Inversement, dans le cadre de l'ECMS, on a récemment examiné plus de 5 000 sujets d'un échantillon stratifié aléatoire et mesuré les concentrations de contaminants dans un sous-ensemble de femmes en âge de procréer (n = 285, 2007-2009). Deux contaminants (PCB 153 et mercure total) courants dans les échantillons du Nord et du Sud ont été retenus pour la présente analyse.

RÉSULTATS : L'analyse initiale indique que la taille actuelle des échantillons de population du Nord permet de repérer les modifications importantes des concentrations de contaminants d'une population à l'autre. La réalisation de plusieurs échantillonnages ponctuels peut faire ressortir des tendances temporelles et permettre la détection de modifications plus faibles des concentrations de contaminants. L'inclusion de toutes les mères dans notre évaluation a des implications positives pour le futur échantillonnage et aideront à maintenir la taille de l'échantillon actuel.

CONCLUSIONS : L'analyse du PCB 153 et du mercure total dans les échantillons de sang maternel indique que, en général, les concentrations de contaminants dans le sang maternel diminuent progressivement dans l'Arctique canadien, mais qu'elles restent plus élevées chez les mères inuites et inuvialuites comparativement aux femmes en âge de procréer du Sud du Canada. On pourra vérifier ces tendances dans le cadre d'études ultérieures en augmentant le nombre d'échantillonnages ponctuels.

2.13 Présence de produits ignifuges contenant des esters organophosphorés dans la poussière domestique au Canada : méthode d'analyse et résultats

X. Fan, PhD[1], C. Kubwabo, PhD[1], P. Rasmussen, PhD[1] et F. Wu, PhD[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les esters organophosphorés sont couramment utilisés comme agents ignifuges, plastifiants, fluides hydrauliques, solvants, agents d'extraction, agents antimoussants, adhésifs et revêtements pour dispositifs électroniques. La consommation mondiale d'esters organophosphorés comme produits ignifuges est passée de 108 000 tonnes en 1995 à 186 000 tonnes en 2001. Des études récentes ont montré que certains esters organophosphorés peuvent avoir des effets néfastes sur la santé. Cependant, les données sont limitées concernant l'exposition humaine à ces produits chimiques. Nous avons élaboré une méthode simple et fiable pour mesurer certains esters organophosphorés dans la poussière domestique, qui est une importante voie d'exposition aux polluants de l'air intérieur.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Les esters organophosphorés sont couramment utilisés comme agents ignifuges, plastifiants, fluides hydrauliques, solvants, agents d'extraction, agents antimoussants, adhésifs et revêtements pour dispositifs électroniques. Des études récentes ont montré que certains esters organophosphorés pouvaient avoir des effets néfastes sur la santé. La présente étude vise à établir une méthode rapide et sensible permettant de mesurer simultanément 13 esters organophosphorés dans des échantillons de poussière domestique prélevés par aspiration dans le cadre de l'Enquête sur la poussière domestique au Canada. Les résultats de cette étude pourraient permettre de mieux comprendre l'exposition humaine à ces composés par le biais de la poussière domestique.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Les échantillons de poussière ont été prélevés par les appareils d'aspiration normalement utilisés par les participants pour leur entretien ménager. Les échantillons ont été séchés à l'air et tamisés. Les fractions fines (< 80 µm, 0,05 g) ont été extraites par solvant et nettoyées par extraction en phase solide avant de faire l'objet d'une chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) en mode ionisation chimique positive (ICP).

PRODUITS/RÉSULTATS : Le nettoyage des échantillons par extraction en phase solide combiné à la détection par LC-MS-MS a donné des chromatogrammes clairs pour les analytes ciblés dans les échantillons de poussière. La méthode a présenté une bonne sensibilité et un bon taux de récupération à l'égard de tous les analytes ciblés. Les limites de détection de la méthode (LDM) allaient de 0,01 µg/g à 0,12 µg/g et les taux de récupération, de 58 % à 118 %. Les produits chimiques suivants ont été détectés dans tous les échantillons de poussière (n = 20) : TCEP, TCPP, TBEP, EHDPP, TPhP, TDCPP et TCrP. Leur concentration médiane (µg/g) était de 1,46, 0,46, 11,4, 0,77, 0,88, 0,85 et 0,06, respectivement. D'autres esters organophosphorés ont été détectés à des concentrations très faibles ou en deçà des LDM.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les analytes ciblés ont été observés à des concentrations très variables, indiquant une grande variabilité de l'exposition domestique à ces produits chimiques au Canada. La présence répandue des principaux esters organophosphorés porte à croire que la poussière domestique constitue une voie d'exposition potentiellement importante à ces produits chimiques. Les données de la présente étude fourniront de l'information pouvant servir à l'évaluation des risques posés par cette classe de contaminants émergents.

2.14 Variables influençant l'utilisation des lecteurs MP3 chez les enfants et les adolescents

K. Feder, PhD[1], D. Michaud, PhD[1], S. Keith, PhD[1], A. Marcoux, PhD[2], I. Haider[3] et E. Thompson[4]

[1] Bureau de la protection contre les rayonnements des produits cliniques et de consommation, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Université d'Ottawa, Faculté des sciences de la santé, Programme d'audiologie et d'orthophonie, Ottawa (Ont.)
[3] Étudiant du programme coopératif, adjoint à la recherche, Université Carleton, Ottawa (Ont.)
[4] Étudiante de 4e année, adjointe à la recherche, École de psychologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'étude de 247 enfants/adolescents visait à évaluer si les lecteurs MP3 sont utilisés d'une manière pouvant endommager l'ouïe. Les niveaux sonores mesurés et les durées d'utilisation déclarées étaient assez élevés pour causer des dommages auditifs chez 3 % à 9 % des sujets. Le quart des sujets ont déclaré des symptômes de perte auditive, et des tests d'audition ont montré que 23 % des sujets présentaient une perte auditive mesurable. Certains sujets écoutant leur lecteur au volume maximal ne connaissaient pas les risques associés à ce comportement et présentaient déjà une perte auditive mesurable. Des programmes d'éducation sensibilisant les enfants/adolescents à la perte auditive due au bruit et d'autres tests pourraient être utiles.

CONTEXTE ET OBJECTIFS : Des recherches menées par Santé Canada ont établi que le niveau maximal de pression sonore des lecteurs MP3 peut dépasser la plus rigoureuse limite d'exposition professionnelle au bruit (85 dBA sur 8 heures) en aussi peu que trois minutes. La présente étude visait à évaluer si les sujets utilisaient leur lecteur MP3 assez longtemps pour que leur niveau d'exposition sonore augmente leur risque de perte auditive.

MÉTHODE : Les enfants/adolescents (n = 247, âgés de 10 à 17 ans), recrutés dans 15 écoles différentes, ont rempli un questionnaire portant sur leur utilisation habituelle de lecteurs MP3, sur le type/l'ajustement des écouteurs et sur l'évaluation subjective de leur audition. Deux mesures du niveau sonore des lecteurs MP3 ont été prises; la première correspondait au volume d'écoute normal des sujets et la seconde, au volume d'écoute maximal des sujets. Les sujets ont aussi subi un test audiométrique (de 0,5 à 8 kHz) dans une cabine de son.

RÉSULTATS : Dans les conditions d'écoute normale, 3 % des sujets dépassaient la limite d'exposition professionnelle au bruit. Cette proportion s'élevait à 9 % si l'on présumait que toutes les écoutes se faisaient au volume maximal. Les grandes incertitudes entourant les paramètres spécifiques (p. ex., ajustement, niveaux de bruit ambiant, temps d'écoute) pourraient affecter les résultats de l'étude. La fréquence des pertes auditives supérieures à 15 dBA était de 22,7 %, si l'on fait la moyenne des fréquences basses (0,5, 1 et 2 kHz) et hautes (4 et 8 kHz). Le quart des sujets ont déclaré des symptômes de perte auditive.

INCIDENCES ET CONCLUSIONS : Certains sujets de l'étude écoutaient leur lecteur MP3 à des volumes dangereux les exposant à un risque de perte auditive. Étant donné la nature cumulative de la perte auditive due au bruit, il importe de noter que certains sujets ont déclaré qu'ils pratiquaient d'autres activités entraînant des expositions à des bruits intenses (c.-à-d. > 85 dBA), notamment se balader en motocyclette, utiliser des appareils de jardinage, jouer dans un groupe de musique et faire de la motoneige ou du kart. Des interventions éducatives ciblées visant à sensibiliser les jeunes à la perte auditive due au bruit et des études longitudinales destinées à réduire les incertitudes seraient utiles.

2.15 Évaluation de l'incidence de la médecine personnalisée : perspective du portefeuille de la santé

Groupe de travail sur la médecine personnalisée du portefeuille de la santé[1], secrétariat[2], le directeur H. Yu[2] et L. Gémar[2]

[1] Portefeuille de la santé, Ottawa (Ont.)
[2] DBIIP, DPS, DGPS, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les percées dans le domaine de l'informatique ont accru notre capacité d'identifier des marqueurs moléculaires des maladies et de mettre sur pied des outils et des stratégies permettant aux professionnels de la santé de personnaliser leurs traitements préventifs et curatifs. Le présent projet vise à examiner l'incidence de ces percées rapides sur les activités du portefeuille de la santé. Un groupe de travail a présenté des recommandations concernant des aspects du mandat du portefeuille pour lesquels des données additionnelles ou nouvelles sont nécessaires. Son analyse a fait ressortir les secteurs à traiter en priorité dans les mesures proposées pour orienter les activités du portefeuille en matière de recherche, de politique et de réglementation.

OBJECTIF : Examiner les percées scientifiques et technologiques, notamment en bioinformatique, qui font avancer la science de la médecine personnalisée dans le but de cerner leurs lacunes potentielles et leur incidence sur le portefeuille de la santé ainsi que de formuler des recommandations destinées à orienter les politiques, les priorités de recherche et les mesures de réglementation.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : La personnalisation des mesures de prévention, de diagnostic et de traitement selon le profil génomique des patients est considérée comme le plus grand avantage potentiel de la médecine personnalisée. Les principaux catalyseurs scientifiques de l'émergence de ce secteur comprennent le séquençage des gènes, la diminution des coûts liés à cette activité et l'augmentation des capacités informatiques. Le Groupe de travail sur la médecine personnalisée, une équipe pluridisciplinaire constituée de scientifiques, de responsables de la réglementation et d'analystes stratégiques, a mis au point une approche intégrée pour la médecine personnalisée; pour ce faire, il s'est fondé sur des ouvrages publiés, sur des projets en cours, sur des avis d'experts et sur des réseaux professionnels pour synthétiser et analyser les données pertinentes. Les résultats ont été raffinés par des discussions et par des examens par les pairs.

PRODUITS : Le Groupe de travail a cerné plusieurs secteurs où la médecine personnalisée peut contribuer aux activités actuelles ou futures du portefeuille de la santé. Entre autres, notons les lacunes en matière d'application des connaissances issues de la recherche sur les biomarqueurs, l'accès à des données fiables sur les coûts et les avantages pour le système ainsi que des questions telles que l'éducation du public et des professionnels et les considérations déontologiques (p. ex., vie privée, discrimination génétique). Des lacunes ont également été notées dans le cadre de réglementation (p. ex., orientation sur l'évaluation des biomarqueurs et des outils de diagnostic complémentaires) et dans les politiques d'accès (p. ex., médicaments orphelins, prix des médicaments, tests diagnostiques). Les résultats de cette évaluation ont mené à la formulation de recommandations pour éliminer les difficultés et les problèmes ressortis dans l'analyse des lacunes.

CONCLUSIONS ET PROCHAINES ÉTAPES : L'analyse et les recommandations constituent le fondement du plan d'action visant à orienter les activités du portefeuille de la santé en matière de réglementation, de politique et de recherche. Le plan d'action sera présenté dans le cadre d'une réunion de plusieurs intervenants qui sera conjointement organisée par Santé Canada et par les IRSC en janvier 2012.

2.16 MetaPath : outil mondial de modernisation des évaluations des risques liés aux produits chimiques

M.F. Gerrits[1], L. Croteau[1], P. Schmieder[2], R.C. Kolanczyk[2], J. Jones[3], B. Diderich[4], G. Fotakis[5], M. Jacobs[6], D. Cooper[7] et M. Manibusan[8]

[1] Direction de l'évaluation sanitaire, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire de recherche sur l'écologie du centre du continent, Bureau de la recherche et du développement, Agence de protection de l'environnement des États-Unis, Duluth (Minn.)
[3] Division de recherche d'écosystème, Bureau de la recherche et du développement, Agence de protection de l'environnement des États-Unis, Athens (Ge)
[4] Organisation de coopération et de développement économiques, Paris, France
[5] Agence européenne des produits chimiques, Helsinki, Finlande
[6] Autorité européenne de sécurité des aliments, Italie
[7] DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[8] Bureau des programmes sur les pesticides, Agence de protection de l'environnement des États-Unis, Washington (D.C.)

RÉSUMÉ : Un projet regroupant des scientifiques internationaux est en cours pour faire avancer et élargir le contenu d'une base de données sur les produits et les voies de dégradation des pesticides. Cette base de données, appelée MetaPath, contient également des outils d'évaluation de pointe qui accroîtront notre capacité de diffuser et d'examiner des données scientifiques à l'échelle mondiale. MetaPath contribuera aussi à l'établissement de nouvelles méthodes pour prédire la dégradation des produits chimiques chez les animaux et dans l'environnement et à l'utilisation plus efficace des données existantes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement.

OBJECTIF : L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a lancé un projet pour élaborer et enrichir MetaPath en vue d'en faire une base de données accessible à l'échelle mondiale dans laquelle il sera possible de faire des recherches de structures sur les voies de dégradation chimique des pesticides. Bien que la base de données en soi ne soit pas encore accessible à tous, une version des outils logiciels de MetaPath a été intégrée à l'ensemble des outils de l'OCDE actuellement offerts pour la prédiction des risques liés à la structure (p. ex., boîte à outils QSAR).

DESCRIPTION : MetaPath, qui est à la fois un outil informatique et une base de données, offre des capacités de récupération de données variées et d'évaluation approfondie de la structure d'un produit chimique. Cette plateforme et son logiciel de flux de données (DER Composers) ont été conçus et développés par l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) et par l'Université Bourgas. L'EPA a d'abord versé dans MetaPath des données sur le métabolisme du rat. Des données d'autres matrices biologiques et environnementales peuvent aussi être encodées. Maintenant que le projet relève de l'OCDE, un groupe international d'évaluateurs des risques travaille ensemble à l'avancement et à l'expansion de MetaPath dans le but d'améliorer les évaluations des risques liés aux produits chimiques.

PRODUITS : Un groupe d'utilisateurs de MetaPath, constitué d'évaluateurs des risques d'Amérique du Nord, d'Europe et de l'Australie, oriente et assure le développement et l'expansion de MetaPath tout en participant aux formations et aux essais pilotes coordonnés par l'EPA. Un essai pilote réussi par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a mené au développement d'un logiciel, à l'expansion de la base de données et aux premières données codées sur les résidus chez les animaux d'élevage. Un essai pilote similaire est en voie d'être lancé en Europe. À l'heure actuelle, 218 produits chimiques et 391 voies de dégradation ont été codés. Environ 65 % de ces données ont fait l'objet d'un contrôle de la qualité et ont été versées dans MetaPath.

RÉPERCUSSIONS : MetaPath intègre des données sur des produits chimiques dans des matrices biologiques et environnementales. Il contribue à moderniser les évaluations des risques liés aux produits chimiques et à définir les résidus des pesticides. MetaPath est aussi un modèle pour la simplification des échanges d'information entre l'industrie et les responsables de la réglementation. L'information codée par le demandeur peut

être « adaptée » selon les besoins en matière de données d’une organisation. Ce paradigme d’échange d’information réduit les mesures réglementaires nécessaires pour produire des résumés d’étude. La base de données facilitera également l’élaboration et l’amélioration des méthodes de prédiction, ce qui réduira les essais chez l’animal et aidera à déterminer les besoins en matière de recherche.

2.17 Résultats du module de la santé buccodentaire de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé chez les adultes de 60 à 79 ans

A. Gillis, MPH[1] et S. Powell, MA, MSW[2]

[1] Bureau du dentiste en chef, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division du vieillissement et des aînés, ASPC, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le présent exposé fournira des renseignements sur la santé buccodentaire des Canadiens âgés de 60 à 79 ans. Ces renseignements sont tirés de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé, dans laquelle on a examiné la bouche de 6 000 personnes un peu partout au Canada. Avant cette enquête, on savait peu de choses sur la santé buccodentaire des Canadiens, y compris le fait que les personnes âgées ont une moins bonne santé buccodentaire et un accès réduit aux dentistes comparativement au reste de la population canadienne. Les gouvernements et les organisations de la santé dentaire pourront utiliser ces renseignements pour mettre sur pied des programmes et des politiques destinés à améliorer la santé buccodentaire des Canadiens, plus particulièrement ceux qui ont atteint ou atteindront bientôt le troisième âge.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : L'objectif de cette présentation par affiches est de donner un aperçu des résultats du module sur la santé buccodentaire de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS). Elle présente les résultats obtenus à l'aide du questionnaire qualitatif et des examens cliniques, en particulier pour les Canadiens âgés de 60 à 79 ans.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : L'ECMS a été dirigée par Statistique Canada, en partenariat avec Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. La collecte des données a eu lieu pendant la période de 2007 à 2009, auprès d'environ 6 000 personnes représentant 97 % de la population âgée de 60 à 79 ans. Les données ont été recueillies par une équipe de spécialistes des mesures physiques qui se sont rendus, à bord de cliniques mobiles, dans les 15 sites de collecte de données situés à divers endroits au Canada..

Santé Canada a conclu un partenariat avec le ministère de la Défense nationale afin d'obtenir les services de dentistes qui avaient pour mandat d'effectuer les examens dentaires. Santé Canada s'est occupé d'offrir aux dentistes la formation nécessaire pour effectuer les examens selon les normes de l'Organisation mondiale de la santé et pour consigner les données recueillies de manière uniforme.

Les données ont été analysées par Statistique Canada, en collaboration avec Santé Canada.

PRODUITS/RÉSULTATS : De façon générale, les Canadiens ont une bonne santé buccodentaire, les points à améliorer suivants ont été relevés :

- 62 % des Canadiens possèdent une assurance dentaire privée, comparativement à seulement 39 % des Canadiens âgés de 60 ans et plus;
- 20 % des Canadiens ont des antécédents de carie radiculaire, comparativement à près de la moitié (43 %) des Canadiens âgés de 60 ans et plus;
- 21 % des Canadiens ont des parodontopathies (perte d'attache), comparativement à 47 % des Canadiens âgés de 60 ans et plus;
- 6 % des Canadiens ont perdu toutes leurs dents, comparativement 22 % des Canadiens âgés de 60 ans et plus.

CONCLUSIONS : Les résultats du module de la santé buccodentaire orienteront les discussions en cours à l'échelle nationale sur les inégalités en matière de santé buccodentaire et sur les questions liées à l'accès aux soins dentaires. Ces renseignements pourront aussi être pris en considération dans la mise sur pied de politiques et de programmes de santé publique buccodentaire destinés à améliorer la santé buccodentaire et, du même coup, la santé générale des Canadiens plus âgés.

2.18 Comparaison préliminaire de deux méthodes de type RQSA pour prédire la toxicité

J. Grundy[1], Ph.D., et K. Hammill[1]

[1] Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, DES, DGSESC, Santé Canada, Ottawa, ON

RÉSUMÉ : Le Bureau des nouvelles substances fait l'évaluation des risques posés par de nouveaux composés chimiques et de nouveaux polymères (substances) dont on envisage l'utilisation au Canada. Pour avis relatif à une faible quantité d'une nouvelle substance, le déclarant n'est pas dans l'obligation de fournir des études sur sa toxicité, telles que des études sur des modifications de l'ADN (mutagénicité). Lors de l'évaluation de la sécurité pour la santé, la nouvelle substance est comparée à des substances similaires (comparaison croisée) et/ou évaluée au moyen de programmes de type relation quantitative structure-activité (RQSA). Pour le présent projet, on a comparé la précision de deux méthodes RQSA appliquées à plusieurs composés chimiques sur lesquels on possédait des données de mutagénicité positives ou négatives. Une de ces méthodes RQSA (QSAR Toolbox) s'est avérée plus précise que l'autre, TOPKAT.

OBJECTIF/CONTEXTE : Le présent projet a été conçu en tant qu'exercice préliminaire à court terme (6 semaines) pour comparer deux méthodes RQSA pouvant actuellement être utilisées par notre Bureau. L'objectif était de comparer leur précision pour la prédiction de l'activité mutagène lors du test de mutation inverse bactérienne (Ames), puis en utilisant les programmes de prédire la mutagénicité d'autres composés chimiques sur lesquels on ne dispose pas de données de type Ames. Un objectif secondaire était de se familiariser avec le programme QSAR Toolbox.
Conception : les résultats de la prédiction de la toxicité obtenus au moyen du programme de Komputer Assisted Technology (TOPKAT) sont comparés à ceux obtenus au moyen du programme QSAR Toolbox 2.1. On a recherché dans la base de données de notre Système intégré d'information scientifique (SIIS) sur les substances ayant fait l'objet d'un avis au Bureau des composés chimiques donnant une réponse positive lors d'une épreuve Ames (contrôles positifs), des composés chimiques comportant un groupe fonctionnel associé quelques fois à la mutagénicité (colorants azoïques) qui donnait un résultat positif et des composés chimiques qui donnaient un résultat négatif (contrôles négatifs). Finalement, on a retenu un groupe de 30 composés azoïques sur lesquels on n'avait aucune donnée Ames.

RÉSULTATS : Pour les composés chimiques qui donnent une réponse positive lors d'une épreuve Ames, mais qui ne contiennent pas de groupe azoïque, la précision (accord entre la prédiction et les données réelles) était faible : la précision de TOPKAT était de 0 % et celle de QSAR Toolbox était de 27 %. Pour les composés azoïques qui donnent une réponse positive lors d'une épreuve Ames, la précision de TOPKAT était de 27 % et celle de QSAR Toolbox était de 60 %. Pour les contrôles négatifs, la précision de TOPKAT était de 13 %, alors que celle de QSAR Toolbox était de 87 %. Pour les 30 composés azoïques sur lesquels on ne disposait pas de données, la validation de TOPKAT (critère pour déterminer la similarité de la structure) a échoué pour la plupart des substances; les composés pour lesquels la validation a été positive ont tous été prédits comme positifs. QSAR Toolbox prédisait que 14 des 30 composés donneraient des résultats positifs lors d'une épreuve Ames, y compris ceux prédits au moyen de TOPKAT.

CONCLUSIONS/PROCAINES ÉTAPES : le programme QSAR Toolbox peut être plus utile que le programme TOPKAT. On évaluera le programme QSAR Toolbox avec d'autres composés comportant des groupes fonctionnels suscitant des inquiétudes.

2.19 Élévation de la pression artérielle systolique chez des adultes bien portants exposés à de faibles concentrations de contaminants de l'air ambiant dans une étude transversale, randomisée, à simple insu

R. Gurusankar[1], S. Jetha[1], A. Filiatreault[1], K. Curtin[1], D.J. Macintyre[1], J. Guenette[1], S. Juqqa[1], P. Kumarathasan[2], E. Thomson[1], S. Karthikeyan[1], A. Williams[3], T. Ruddy[4], M. Dalipaj [4] et R. Vincent[1]

[1] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Division de la détermination des dangers, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Division des études sur la population, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Division des études mécanistes, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[4] Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Nous proposons une nouvelle approche pour examiner les modifications physiologiques chez des sujets non restreints ayant inhalé des polluants atmosphériques, mais tenus dans l'ignorance de leur exposition. Les sujets respiraient des particules et vapeurs organiques à travers soit des filtres (air propre), soit des cartouches dont on avait retiré les milieux filtrants (air ambiant). Des élévations de la pression artérielle systolique quotidienne moyenne ont été observées chez les sujets ayant respiré l'air ambiant à travers les fausses cartouches, mais non chez ceux ayant respiré l'air filtré. Cet effet s'est maintenu à des concentrations de polluants bien en deçà des limites actuelles. Nos données expérimentales appuient directement l'existence d'une relation sans seuil entre les contaminants dans l'air ambiant et des effets cardiovasculaires.

INTRODUCTION : Les standards pancanadiens actuels sont de 30 ug/m^3 (moyenne sur 24 heures) pour les $PM_{2,5}$ et de 65 ppb (moyenne sur 8 heures) pour l'O_3. Les objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant sont de 13 ppm (moyenne sur 8 heures) pour le CO et de 106 ppb (moyenne sur 24 heures) pour le NO_2. Il reste néanmoins à déterminer s'il existe des concentrations seuils pour les effets des polluants atmosphériques sur la santé. Pour mieux comprendre les effets à faible dose, nous avons étudié la réponse physiologique de sujets bien portants respirant soit de l'air ambiant, soit de l'air filtré.

MÉTHODE : L'étude s'est déroulée à l'intérieur de l'immeuble du CHM de septembre 2009 à mars 2010. La pollution de l'air ambiant (Surveillance nationale de la pollution atmosphérique) était en moyenne (min, max) : 4 ug/m^3 (0, 21) pour les $PM_{2,5}$; 0,25 ppm (0,10, 0,65) pour le CO; 9 ppb (0, 44) pour le NO_2; et 15 ppb (0, 48) pour l'O_3. La pénétration des polluants dans l'air intérieur ambiant était de 95-100 %. Pendant 2 jours, les sujets (8 hommes, 2 femmes, âgés de 24 à 55 ans et pesant de 68 à 118 kg) ont porté un appareil de protection respiratoire à pression positive avec lequel ils ont respiré des vapeurs organiques traitées soit par des filtres HEPA (air propre), soit par des cartouches dont on avait retiré les milieux filtrants (air ambiant). Nous avons mesuré la pression artérielle et prélevé des échantillons de salive toutes les 30 minutes, de 8 h à 14 h 30 (programme d'exercices de 8 h 30 à 9 h). De 14 h à 14 h 30, les sujets passaient aux fausses cartouches. Les taux salivaires d'endothéline ont été mesurés par test ELISA.

RÉSULTATS : La pression artérielle systolique des sujets respirant de l'air ambiant a augmenté le jour (8 h, 131 mm Hg; 14 h 30, 138 mm Hg). La pression artérielle systolique des sujets respirant de l'air propre est demeurée stable (8 h, 130 mm Hg; 14 h, 130 mm Hg; cartouche pleine vs fausse cartouche à 14 h, $p = 0,0\ 098$), mais elle a augmenté après le passage aux fausses cartouches (14 h 30, 138 mm Hg; 14 h vs 14 h 30, $p < 0,0\ 001$). La modification des taux salivaires d'endothéline (moyenne quotidienne, cartouche pleine vs cartouche factice) correspondait aux données sur la pression artérielle (bigET-1, 74 vs 84 pg/ml; ET-1, 0,86 vs 1,22 pg/ml).

CONCLUSION : L'étude a fait ressortir des effets cardiovasculaires importants chez les sujets bien portants à des concentrations inférieures d'un ordre de grandeur aux limites actuelles concernant la qualité de l'air. D'autres analyses seront nécessaires pour déterminer l'incidence des polluants individuels sur les effets observés.

2.20 La Base de données sur les priorités pour les producteurs des États-Unis et du Canada

M. Haber, PhD[1], D. LeBlanc, MSc[1], T. Caunter, MSc[1] et P. Curry BSc[1]

[1] Direction de l'évaluation de la valeur et de la pérennité, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La Base de données sur les priorités pour les producteurs des États-Unis et du Canada, établie en 2008, a été mise sur pied pour répondre aux questions soulevées par les producteurs au sujet des différences d'un pays à l'autre concernant les usages homologués des pesticides et/ou les limites maximales de résidus dans les aliments. Pour mieux comprendre les besoins de la communauté agricole, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a aidé les intervenants canadiens à classer par priorité leurs besoins en matière de lutte antiparasitaire. On s'attend à ce que la base de données devienne un outil précieux pour les producteurs américains et canadiens dans l'établissement de leurs priorités ainsi que pour les titulaires de pesticides et les organismes de réglementation.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : À la lumière des questions des producteurs au sujet de l'harmonisation des pesticides dans les pays membres de l'ALENA, les représentants du Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides ont commencé à travailler avec les principaux intervenants sur l'élaboration d'une approche générale qui permettrait de répondre aux besoins prioritaires des producteurs. Cette approche, fondée sur les ingrédients actifs, a mené à l'élaboration de la Base de données sur les priorités pour les producteurs des États-Unis et du Canada. Destinée aux producteurs, aux titulaires de pesticides et aux organismes de réglementation, la base de données vise à devenir le point d'accès unique des producteurs des deux côtés de la frontière pour déterminer leurs besoins prioritaires en matière de lutte antiparasitaire.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : À la fin de 2008, sous la direction de la Minor Crop Farmer Alliance (É.-U.) et grâce au financement du Département d'Agriculture des États-Unis, la partie américaine de la base de données est entrée en fonction, tandis qu'un comité d'évaluation canadien distinct, relevant de l'ARLA (Santé Canada), a été formé pour déterminer les priorités des producteurs canadiens. La liste originale était fondée sur les priorités énoncées par les producteurs dans les programmes antérieurs, notamment la liste pour l'établissement des priorités relatives aux pesticides à usage limité (2008), le Programme de réduction des risques liés aux pesticides d'Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC) et de l'ARLA ainsi que les projets de l'ALENA fondés sur des groupes de produits.

PRODUITS/RÉSULTATS : En mars 2010, l'ARLA a financé l'ajout de plus de 5 000 priorités canadiennes visant plus de 100 produits à la Base de données sur les priorités pour les producteurs des États-Unis et du Canada. L'ARLA a également contribué à rendre les priorités canadiennes disponibles dans les deux langues officielles, sur le site Web de la Fédération canadienne de l'agriculture. La base de données a déjà été utilisée dans le cadre de programmes existants de réglementation à l'ARLA, notamment pour la détermination des ingrédients actifs pouvant faire l'objet d'un examen accéléré et pour les stratégies continues de réduction des risques et de transition visant à trouver d'éventuels produits de remplacement à ceux qui sont perdus dans le cadre de la réévaluation des pesticides plus anciens. Des représentants de l'industrie ont indiqué qu'ils avaient utilisé la Base de données sur les priorités pour les producteurs pour chercher des possibilités de développement commercial. Des discussions sont en cours en vue d'élaborer un processus de gestion du contenu de la Base de données qui assurera sa tenue à jour.

2.21 Pollinisateurs et pesticides : réexamen des approches sous-tendant les évaluations des risques environnementaux

C. Hart[1], W. Hou[1], R. Sebastien[1], S. McCauley[1], B. Martinovic[1], M. Lemay[1], H.C. Lee[1], M. Mitchell[1] et P. Delorme[1]

[1] Direction de l'évaluation environnementale, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le déclin des populations d'insectes pollinisateurs constitue depuis quelques années une source de préoccupation croissante pour la communauté scientifique et le grand public. Un certain nombre de facteurs, dont les pesticides, sont soupçonnés d'être à l'origine du phénomène. L'ARLA de Santé Canada a collaboré de façon proactive avec divers partenaires canadiens et étrangers en vue de favoriser l'accès aux données scientifiques pertinentes et de faire en sorte que cette information serve de fondement aux décisions réglementaires. À cette fin, l'ARLA s'affaire à élaborer une approche révisée pour l'évaluation des risques pour les pollinisateurs permettant de mieux caractériser les risques posés par les pulvérisations foliaires, le pelliculage des semences et les applications au sol de pesticides systémiques et non systémiques.

CONTEXTE : Les pesticides sont au nombre des facteurs soupçonnés d'être à l'origine du déclin des populations de pollinisateurs à l'échelle mondiale. Les approches classiques actuellement utilisées pour l'évaluation des risques que posent les pesticides pour les pollinisateurs restreignent l'analyse des effets de l'exposition directe aux pesticides presque exclusivement aux adultes. Des données récentes donnent à croire qu'il convient de revoir ces approches de manière à permettre la prise en compte d'autres voies d'exposition et profils de toxicité.

MÉTHODE : L'ARLA de Santé Canada a codirigé plusieurs initiatives nationales et internationales liées au déclin des populations de pollinisateurs ou a participé activement à de telles activités. Parmi ces initiatives, mentionnons une étude de l'OCDE sur les interactions pesticides-pollinisateurs, les travaux d'un groupe d'experts de l'OCDE sur les effets des pesticides sur les insectes pollinisateurs, un atelier SETAC Pellston sur l'évaluation des risques des risques des pesticides pour les pollinisateurs, l'établissement d'une collaboration étroite entre les divers ministères fédéraux directement concernés par le déclin des pollinisateurs et la mise en place d'un réseau de recherche sur les pollinisateurs (CANPOLLIN) financé par le CRSNG. L'ARLA se fonde sur les résultats de ces initiatives pour élaborer une approche révisée pour l'évaluation des risques posés par les pesticides pour les pollinisateurs.

Cette nouvelle approche révisée prévoit la prise en compte des éléments additionnels suivants : 1) voies d'exposition potentielles en fonction du profil d'utilisation des pesticides (cultures ciblées, répartition spatiale et temporelle des applications), des caractéristiques des pesticides (produits systémiques et non systémiques) et des méthodes d'application (pulvérisations foliaires, pelliculage des semences et applications au sol); 2) concentrations des résidus de pesticides dans divers compartiments de l'environnement (air, source d'eau, sol et plantes, incluant le pollen et le nectar) où les abeilles sont susceptibles d'entrer en contact avec des pesticides ou de se nourrir de matières contaminées par des résidus; 3) effets potentiels des pesticides sur les pollinisateurs adultes ou le couvain. Les auteurs décrivent l'approche par étapes (études en laboratoire, études en conditions semi-naturelles et études sur le terrain) requise pour obtenir les données nécessaires à l'évaluation des risques posés par l'exposition aux pesticides ou la toxicité de ces produits. L'abeille domestique est utilisée comme espèce substitutive, mais d'autres espèces d'insectes pollinisateurs sont également prises en compte.

RÉSULTS/INCIDENCES/CONCLUSIONS : Les auteurs proposent de nouveaux modèles conceptuels et de nouvelles formulations et approches pour l'évaluation des risques posés par les pesticides systémiques et non systémiques utilisés pour les pulvérisations foliaires, le pelliculage des semences et les applications au sol et examinent diverses mesures potentielles d'atténuation des risques.

2.22 Mesures de l'exposition aux particules fines ($PM_{2.5}$) en milieu résidentiel dans cinq villes canadiennes

M.-E. Héroux, MSc[1], C. Khoury, BSc[1], and A. Wheeler, PhD[1]

[1] Water, Air and Climate Change Bureau, HECSB, Health Canada, Ottawa, ON

SOMMAIRE : Les Canadiens passent la majorité de leur temps à l'intérieur. Toutefois, il existe peu de données sur leur exposition aux divers polluants de l'air dans leurs résidences. Santé Canada a récemment conduit une série d'études d'exposition dans différents centres urbains à travers le Canada. Ces études visent à documenter les niveaux de polluants de l'air et à obtenir une meilleure compréhension des sources. Les niveaux de particules fines ($PM_{2.5}$) sont d'intérêt particulier en raison des effets documentés sur la santé cardiovasculaire et respiratoire. Ces études supporteront le développement d'outils de gestion et de communication du risque.

CONTEXTE ET OBJECTIFS : Santé Canada a récemment conduit une série d'études d'exposition dans différents centres urbains canadiens. Ces études d'exposition ont été effectuées afin d'obtenir une meilleure compréhension des sources de pollution de l'air intérieur et des niveaux auxquels les Canadiens sont exposés en milieu résidentiel. La contribution de la pollution extérieure aux niveaux intérieurs, ainsi que la variabilité des concentrations selon les saisons, ont également été investigués.

MATÉRIEL ET MÉTHODE : Santé Canada a mesuré l'exposition aux $PM_{2.5}$ à l'intérieur à et l'extérieur de résidences à Windsor, Toronto, Hamilton, Regina et Halifax entre 2005 et 2009. Des maisons comparables, mais avec fumeurs, ont également été incluses dans l'étude conduite à Regina. Dans chaque résidence, des questionnaires uniformisés sur les caractéristiques des maisons et sur les activités des participants lors de l'échantillonnage ont été administrés.

RÉSULTATS : Au total, 369 maisons ont participé aux études. La majorité de ces résidences était des maisons unifamiliales. La moyenne des concentrations de $PM_{2.5}$ mesurées variait entre 4.1 et 8.5 $\mu g/m^3$ (maisons sans fumeurs) et entre 17 et 22 $\mu g/m^3$ (maisons avec fumeurs). Le ratio moyen entre les concentrations intérieures et extérieures (ratio I/E) variait entre 0.47 et 1.2 (maisons sans fumeurs) et entre 3.6 et 4.4 (maisons avec fumeurs).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS : Les concentrations de particules mesurées étaient en général plus élevées à l'extérieur qu'à l'intérieur (I/E < 1). Dans le cas spécifique de l'étude à Halifax, les ratios I/E plus grands que l'unité peuvent être expliqués par des concentrations extérieures de particules particulièrement faibles. Dans les maisons avec sources intérieures significatives de particules, comme dans le cas des maisons avec fumeurs à Regina, les ratios I/E étaient beaucoup plus élevés que l'unité. Dans ce cas, le contrôle de ces sources intérieures serait un moyen efficace pour réduire l'exposition des résidents aux particules fines.

2.23 Documents d'orientation exposant l'expertise et le rôle de Santé Canada en vertu de la *Loi canadienne sur l'évaluation environnementale*

K. Hess[1]

[1] Division de l'évaluation environnementale, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'évaluation environnementale (EE) est un outil de planification utilisé pour prédire les effets négatifs des projets de développement sur l'environnement afin de les réduire et de les surveiller. À la demande d'autres ministères, Santé Canada a commencé à élaborer des documents d'orientation et des fiches de renseignements pour l'évaluation des données sur la santé humaine destinées aux rapports d'EE. Six documents d'orientation exposant l'expertise de Santé Canada dans la qualité de l'air, la qualité de l'eau, la contamination des aliments d'origine locale, le bruit, les effets radiologiques et l'évaluation des risques pour la santé humaine sont en voie d'être rédigés. Ces documents seront mis à la disposition des ministères du gouvernement fédéral et d'autres parties concernées.

CONTEXTE : Les EE sont menées en vertu de la *Loi canadienne sur l'évaluation environnementale* (LCEE) pour les projets auxquels participe le gouvernement fédéral (p. ex., octroi de terres, de fonds ou de permis, projets dont le gouvernement fédéral est le promoteur). Les « projets » peuvent comporter des ouvrages (p. ex., construction de routes) ou des activités concrètes (p. ex., coupes à blanc) au sens de la LCEE. Les documents d'orientation sont préparés à la demande d'autres ministères souhaitant informer des promoteurs/consultants des exigences spécifiques de Santé Canada en matière de données pour l'évaluation des effets des projets sur la santé humaine dans le cadre des EE. La présentation de ces données améliore l'évaluation des effets sur la santé humaine, favorise l'opportunité des directives de Santé Canada et ouvre la voie à des mesures ciblées de réduction des risques ainsi qu'à des programmes de suivi.

DESCRIPTION : Six documents d'orientation exposant l'expertise et le rôle de Santé Canada dans le processus d'EE sont en voie d'être rédigés pour les secteurs mentionnés ci-dessus. Ces documents établissent les éléments essentiels, les procédures, les données nécessaires et les méthodes de collecte et d'autres aspects liés à l'évaluation des données la santé humaine destinées aux rapports d'EE concernant des projets. Des fiches de renseignements spécialement conçues pour l'industrie (p. ex., projets de centrale hydroélectrique, de centrale éolienne, d'exploitation minière ou de centrale nucléaire) sont aussi en voie d'être rédigées pour fournir aux ministères fédéraux et aux autres parties concernées un aperçu des secteurs d'expertise de Santé Canada pouvant s'appliquer à un secteur donné de l'industrie.

PRODUIT : La Division de l'évaluation environnementale de Santé Canada prévoit publier une série de documents d'orientation et de fiches de renseignements au cours de la prochaine année. Ces travaux visent à contribuer au respect des obligations du ministère en vertu de la LCEE, c'est-à-dire de fournir aux autres ministères et consultants du gouvernement fédéral des conseils détaillés sur l'évaluation des effets sur la santé humaine en vue de la réalisation d'EE pour des projets de développement.

PROCHAINES ÉTAPES : Des séminaires Web sont prévus pour présenter aux ministères fédéraux et aux autres parties concernées les documents d'orientation et les fiches de renseignements. Les documents d'orientation seront mis à jour périodiquement ou selon les besoins.

2.24 Effets des particules alpha sur les réactions des microARN dans les lignées cellulaires humaines

M. Howland[1], R.C. Wilkins, PhD[1] et V. Chauhan, PhD[1]

[1] Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, Programme de la sécurité des produits de consommation, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Plusieurs émetteurs de particules alpha (α) (type de rayonnement ionisant) présents dans l'environnement et dans des produits commerciaux peuvent être dangereux s'il sont utilisés à des fins malveillantes. Les mécanismes biologiques et les effets sur la santé à long terme de l'exposition à des particules alpha sont mal connus. L'exposition à un rayonnement ionisant peut affecter les réseaux de gènes dans lesquels interviennent les microARN (miARN). Dans la présente étude, nous avons vérifié la présence d'altérations des miARN dans des cellules exposées à des rayons alpha. Nos données montrent que les particules alpha causent des altérations des miARN menant à des maladies telles que le cancer.

OBJECTIF : Étant donné la présence répandue des particules alpha sous la forme de gaz radon et leur utilisation actuelle dans les traitements anticancéreux, il est important de comprendre leurs effets biologiques à long terme. Aucune étude n'a encore évalué les effets biologiques induits par les rayons alpha à l'échelle des réseaux de gènes régulés par des miARN. La présente étude visait à déterminer les miARN réagissant de façon proportionnelle aux doses faibles et modérées de rayons alpha, car ils représenteraient des cibles ayant des réactions fiables au rayonnement. Ces miARN réactifs aideraient à comprendre les réseaux de régulation activés par l'exposition aux rayons alpha. Pour les besoins de l'étude, nous avons exposé trois lignées cellulaires humaines (A549, THP-1 et HLF) à 0, 0,5, 1 et 1,5 Gy de particules alpha, puis nous les avons analysées 24 heures après l'exposition pour examiner les changements différentiels dans les profils d'expression des miARN par rapport à un groupe témoin.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : De l'ARN de haute qualité a été extrait des échantillons exposés aux rayons alpha et converti en ARN marqué par fluorescence en vue d'une hybridation sur billes destinée à établir le profil d'expression des miARN. Les modifications de l'expression des molécules et les différences entre le groupe expérimental et le groupe témoin ont été déterminées par des méthodes statistiques rigoureuses. Les réactions sélectionnées des miARN ont fait l'objet d'une analyse de prédiction de cibles (DIANA-mirPath) visant à faire ressortir les voies moléculaires potentiellement altérées par l'expression de plusieurs miARN.

RÉSULTATS : Le dépistage de 1 145 miARN dans trois lignées cellulaires humaines a produit des réponses cellulaires spécifiques et uniques, sans aucun chevauchement de l'expression des miARN dans les trois lignées cellulaires. Les cellules A549 ont présenté le plus grand nombre de miARN réactifs; en tout, 7 miARN ont été exprimés à l'analyse portant sur trois doses. Le miARN le plus fortement exprimé était miR-486-5p et le moins fortement exprimé était miR-424*. Les fibroblastes pulmonaires humains exposés aux rayons alpha ont exprimé 5 miARN réactifs, tous régulés positivement. L'expression de trois de ceux-ci (miR-663, miR-560:9.1 et miR-675) avait au moins doublé. L'examen des cellules THP-1 n'a révélé aucune réaction statistiquement significative 24 heures après l'exposition au rayonnement. Cependant, l'activation de miR-708 a été observée trois jours après l'exposition. L'analyse de prédiction indique que ces particules alpha ont induit le ciblage par les miARN de gènes liés à l'assemblage des ribosomes, au développement du cancer du poumon, à la communication intercellulaire et à la biosynthèse du sulfate de kératine.

CONCLUSION : Mises ensemble, les données indiquent que les altérations de l'expression de certains miARN pourraient traduire l'exposition à des rayonnements et être associées à des effets nocifs liés à la cancérogenèse. Cependant, des études de validation sont nécessaires pour cerner les voies exactes qui interviennent dans ces réactions de régulation.

2.25 Mise sur pied du Système de surveillance des cellules, des tissus et des organes (SSCTO) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour le suivi des événements indésirables liés aux transplantations : contexte

C. Hyson[1], P.E. Alexander[1], P. Kenny[1], M. Goulet[2], GTN sur le SSCTO et A. Dudani[1]

[1] Unité de surveillance des événements indésirables, Division de surveillance et d'épidémiologie, ASPC, Ottawa (Ont.)
[2] Direction des produits de santé commercialisés, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La sûreté des greffes de tissus et d'organes au Canada doit être améliorée. Le Canada ne compte aucun système de surveillance ciblée ni de suivi des événements indésirables liés aux transplantations. Il existe un manque de données fiables et précises sur les événements indésirables (le « quoi », le « où » et le « pourquoi » ainsi que la manière dont les problèmes sont corrigés) qui pourraient augmenter la sécurité des receveurs d'une transplantation. L'ASPC a élaboré un premier système de suivi en ce sens, appelé le Système de surveillance des cellules, des tissus et des organes (SSCTO). Les données du SSCTO pourraient aider à améliorer la sûreté des transplantations à l'échelle tant locale qu'internationale, en révélant où dans la chaîne de transplantation que les actions correctives sont nécessaires. Les données du SSCTO sur les événements indésirables peuvent être transmises et diffusées et servir à l'établissement de paramètres et de taux d'incidence en vue de comparaisons.

CONTEXTE : Les transplantations posent des risques, mais elles comportent des avantages pouvant sauver et améliorer la vie. Chaque année au Canada, environ 2 000 transplantations d'organes sont réalisées et plus de 90 000 allogreffes de tissus sont distribuées en vue d'une transplantation. L'ASPC reconnaît que l'amélioration de la qualité et de la sûreté des transplantations pour la population canadienne dépend de l'amélioration de la surveillance et de la déclaration des événements indésirables. À l'échelle nationale, l'ASPC a entrepris de mettre sur pied (en collaboration avec les provinces/territoires et d'autres parties concernées) le premier système de suivi visant spécifiquement les événements indésirables liés aux transplantations, en l'occurrence le SSCTO. Ce système ne fait pas le suivi des cellules, des tissus et des organes ni de leur transplantation; il se concentre plutôt sur les événements indésirables liés aux transplantations. Un bref aperçu du SSCTO est présenté ci-dessous.

PLAN : Quatre établissements de transplantation (une établissement ajouté pour 2011-2012) participent au SSCTO, qui est au stade de projet pilote. L'objet initial du SSCTO est la surveillance des receveurs d'allogreffes de tissus et de produits tissulaires.

Les receveurs d'allogreffes de tissus au Canada se divisent en deux groupes distincts : 1) interventions chirurgicales et dentaires en milieu hospitalier; et 2) en clinique privée. Les receveurs de transplantations d'os chirurgicaux, d'os cadavériques, de tissus mous, de tissus cutanés, de tissus cardiaques, de tissus vasculaires, de tissus oculaires et de membranes amniotiques sont aussi visés par la surveillance. Les principales données sur les événements indésirables liés aux transplantations comprennent le type de réaction indésirable, les signes/symptômes cliniques, les examens effectués et les observations. Des données anonymes sur les événements indésirables liés aux transplantations seront transmises à l'ASPC par voie électronique tous les trois mois; la collecte de données débutera le deuxième trimestre de 2011. Pour mettre en route la surveillance des événements indésirables, l'ASPC a établi, en collaboration avec le GTN, les parties concernées et des experts dans le domaine : 1) un formulaire de déclaration des événements indésirables propre au SSCTO; 2) un manuel d'instructions et de définitions; 3) un manuel exposant les éléments de données de base; et 4) des ententes de partage de données. Ces mesures visent à harmoniser la collecte des données du SSCTO et à l'intégrer dans les pratiques de déclaration à Santé Canada; cependant, la déclaration dans

le cadre du SSCTO n'élimine pas les exigences réglementaires en matière de déclaration auprès de Santé Canada (DPSC, DPBTG, et l'Inspectorat) en vertu du *Règlement sur les CTO*.

RÉSULTATS : Le SSCTO peut fournir des données très utiles pour l'établissement des taux d'incidence des événements indésirables liés aux transplantations (à titre de comparaison) et de paramètres. Des données sur les événements indésirables liés aux transplantations pourraient servir de point de départ pour des améliorations tant générales que ciblées dans la chaîne transfusionnelle.

CONCLUSIONS : La transplantation des cellules, des tissus et des organes est le traitement de choix contre un nombre croissant de maladies au Canada, mais elle comporte toujours certains risques. Ces risques et les événements indésirables doivent être surveillés et définis, et c'est ce que le SSCTO nous donne la possibilité de faire. La diffusion et la déclaration des données du SSCTO peuvent mener à des mesures correctives.

2.26 Erreurs transfusionnelles signalées au Système de surveillance des erreurs transfusionnelles (SSET) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) de 2005 à 2009 : un aperçu épidémiologique

C. Hyson[1], P.E. Alexander[1] et GTN sur les événements indésirables liés aux transfusions et aux transplantations[1]

1 Unité de surveillance des événements indésirables, Division de surveillance et d'épidémiologie, ASPC, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les transfusions sanguines sont courantes au Canada. Cependant, ces interventions posent des risques pour les receveurs (p. ex., erreurs dans la chaîne transfusionnelle, transmission de maladies infectieuses, effets indésirables). La connaissance des facteurs contribuant à ces risques et aux issues potentiellement défavorables est essentielle à la correction et à l'amélioration des processus. Pour répondre à ce besoin, l'ASPC a créé le Système de surveillance des erreurs transfusionnelles (SSET). Ce système de collecte de données sur les erreurs transfusionnelles au Canada ouvre la voie à des collaborations et à des échanges de données avec les établissements hospitaliers et à la mise en œuvre des mesures correctives appropriées. Cela permet de réduire les risques pour les receveurs de transfusions.

CONTEXTE : Le Système de surveillance des erreurs transfusionnelles (SSET), mis sur pied par l'ASPC, est un système de surveillance nationale des erreurs transfusionnelles.

MÉTHODES : Le SSET emploie un système normalisé de codification; les hôpitaux et les autres établissements participants, répartis dans quatre provinces (hôpitaux de petite, moyenne ou grande taille, déterminée selon le volume annuel de transfusions de globules rouges) reçoivent une formation continue. Les données, qui sont hébergées sur un serveur Web sécurisé, sont transmises tous les trois mois à l'ASPC en vue de leur publication dans des rapports annuels. Les erreurs signalées pendant la période de 2005/2007-2009 sont décrites.

RÉSULTATS : De janvier 2005 à décembre 2009, 60 705 erreurs ont été signalées (10 273, 9 918, 11 798, 15 193 et 13 523, respectivement). De celles-ci, 5 781 (9,5 %) étaient des erreurs graves potentiellement nuisibles pour le patient (7,2 % à 10,1 %, 2005/2007-2009). Les prélèvements ont été la principale source d'erreurs survenues en milieu clinique (29,3 % vs 29,6 %, 2005/2007-2009). Les analyses ont été la principale source d'erreurs en laboratoire (12,6 % vs 8,3 %, 2005/2007-2009). Les prélèvements, les manipulations d'échantillons et les demandes de produits ont été les principales sources d'erreurs graves.

La plupart des erreurs sont survenues entre 8 h et 20 h (72,6 %) et un jour de semaine (82,2 %). La proportion d'erreurs détectées le jour même était de 56,9 %. En 2009, les principaux professionnels impliqués était des infirmières (47,7 %), des techniciens (37,9 %) et des médecins (7,2 %) (comparativement à 46,6 %, 39,7 % et 6,5 %, respectivement, pour 2005/2007). Les emplacements les plus courants des erreurs étaient les services de transfusion, les services médicaux et chirurgicaux et les salles d'urgence (2005/2007-2009). On a dénombré 2,7 % d'erreurs réelles et 97,2 % d'erreurs évitées de justesse; la proportion d'erreurs qui se sont avérées nuisibles pour le patient s'est située à 0,05 %. Les prélèvements et les transfusions d'unités (milieu clinique) et la réception d'échantillons et la sélection d'unités (laboratoire) ont été associés aux taux d'erreurs les plus élevés pendant la période 2005/2007-2009.

CONCLUSION : Les taux élevés d'erreurs associées aux prélèvements restent un problème de sûreté important pour les patients, car ces erreurs peuvent mener à des incompatibilités ABO et avoir des conséquences graves. Des erreurs graves (p. ex., commande d'un produit qui n'est pas destiné au patient traité, administration d'un produit au mauvais patient) continuent de se produire. L'identification électronique (p. ex., codes à barres) pourrait améliorer la sûreté des transfusions. Le SSET est constamment mis à jour et la formation est continue. L'ASPC organise tous les mois des téléconférences sur la qualité des données afin de normaliser la codification et de faire connaître les moyens employés pour réduire les erreurs. La formation continue et l'examen régulier de la sûreté des transfusions restent importants pour l'amélioration des résultats.

2.27 Estimation de la pollution atmosphérique ambiante quotidienne à l'échelle des ménages par le couplage de modèles de régression de l'utilisation des terres et de données de surveillance dans une étude portant sur la fonction pulmonaire d'enfants asthmatiques

M. Johnson[1], M. MacNeill[1], A. Grgicak-Mannion[2], E. Nethery[1], and P. Villeneuve[3], X. Xu[4], R. Dales[3] et A. Wheeler[1]

1 Division des sciences de la qualité de l'air, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Great Lake Institute for Environmental Research, Université de Windsor, Windsor (Ont.)
3 Division des études sur la population, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
4 Département de génie civil et de l'environnement, Université de Windsor, Windsor (Ont.)

RÉSUMÉ : L'évaluation exacte de l'exposition à court et à long termes est nécessaire pour déterminer les effets de la pollution atmosphérique sur la santé. Les mesures de la pollution peuvent être coûteuses et compliquées à réaliser, mais les modèles de prédiction de la pollution atmosphérique peuvent constituer une solution de rechange peu dispendieuse. Dans la présente étude, nous avons utilisé l'information tirée de modèles annuels de pollution à l'échelle des ménages et des mesures quotidiennes à l'échelle communautaire pour prédire les concentrations quotidiennes dans les maisons d'enfants asthmatiques à Windsor, en Ontario. Le modèle a prédit correctement les niveaux de pollution atmosphériques enregistrés dans les ménages ainsi que les effets néfastes sur la santé liés à la pollution atmosphérique, indiquant que les modèles quotidiens peuvent améliorer les études sur la pollution atmosphérique à cout terme.

CONTEXTE : Les modèles de régression de l'utilisation des terres (RUT) sont devenus une méthode répandue de caractérisation de la pollution ambiante dans les études sur la santé. Toutefois, elles n'offrent pas la résolution temporelle fine qui est nécessaire pour prédire les expositions aigües. Inversement, les données de surveillance concernant des emplacements fixes fournissent des concentrations quotidiennes, mais ne tiennent pas compte de la variabilité spatiale des zones urbaines.

MÉTHODES : Dans la présente étude, nous avons couplé des modèles de RUT et les données de surveillance continue du Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA) pour prédire les concentrations ambiantes quotidiennes de dioxyde d'azote (NO_2) et de particules ($PM_{2,5}$) dans 40 ménages à Windsor, en Ontario. Pour évaluer le modèle, nous avons comparé les concentrations prédites et les résultats des mesures effectuées dans chaque ménage pendant cinq jours en hiver et en été. Nous avons aussi examiné les associations éventuelles entre la pollution atmosphérique et la fonction pulmonaire chez les enfants habitant dans ces maisons à l'aide des concentrations prédites et observées.

RÉSULTATS : Nous avons observé une forte corrélation entre les concentrations de polluants prédites et mesurées (Rho - NO_2 = 0,75; Rho - $PM_{2,5}$ = 0,86). Une analyse des effets mixtes indique que les modèles couplés de NO_2 permettaient d'expliquer dans une plus grande mesure que les données du RNSPA et les modèles de RUT pris séparément les variations spatiales et temporelles observées sur le plan des concentrations de polluants. Par exemple, les modèles couplés ont pris en compte 27 % des variations spatiales et 39 % des variations temporelles du NO_2 l'été, comparativement à 23 % et < 1 %, respectivement, pour les modèles de RUT et < 5 % et 40 %, respectivement, pour les données du RNSPA. Les concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$ variaient peu selon l'emplacement; par conséquent, les modèles quotidiens de $PM_{2,5}$ étaient semblables au RNSPA sur le plan des variations prises en compte.

Les concentrations quotidiennes (mesurées et prédites) de NO_2 dans les ménages étaient associées à des diminutions de 6-7 % du VEMS par EI après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, de la taille, du poids et de l'exposition à la fumée de tabac ($p < 0,05$). Les mesures quotidiennes du NO_2 par le RNSPA ne présentaient pas de corrélation significative avec la fonction pulmonaire ($p > 0,10$). Aucune des mesures des $PM_{2,5}$ n'a été associée à une diminution de la fonction pulmonaire.

INCIDENCES ET CONCLUSIONS : Les résultats obtenus portent à croire que les modèles de RUT peuvent être couplés aux données de surveillance continue pour prédire les niveaux de pollution ambiante à court terme (quotidiens) à l'échelle des ménages dans les études épidémiologiques.

2.28 Pollution atmosphérique et échanges d'air dans une tour d'habitation urbaine

M. Johnson[1], G. Mallach[1], R. Kulka[1], R. Dietz[2], R. Wilke[2], M. Gibson[3], L. Wallace[4], H. Özkaynak[5], R. Williams[5], K. Van Ryswyk[1], A. Wheeler[1] et M.-È. Heroux[1]

[1] Division des sciences de la qualité de l'air, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire national de Brookhaven, Upton (N.Y.)
[3] Département du génie des procédés et des sciences appliquées, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.)
[4] Consultant, Reston (Ve)
[5] Laboratoire national de recherche sur les expositions, Agence des États-Unis pour la protection de l'environnement, Research Triangle Park (C.N.)

RÉSUMÉ : Environ 80 % des Canadiens habitent dans des villes, et un grand nombre d'habitants des villes résident dans des tours d'habitation; cependant, en raison des difficultés inhérentes à la tenue d'études sur la pollution atmosphérique dans les tours d'habitation, il existe peu de données sur ce sujet. Dans la présente étude, nous avons mesuré les concentrations de polluants dans l'ensemble d'une tour d'habitation, l'air entrant dans chaque appartement depuis des espaces intérieurs et extérieurs (y compris les autres appartements) et les sources intérieures de polluants telles que la cuisson et le tabagisme. Les résultats de l'étude contribueront à orienter les politiques et les directives en matière de réglementation destinées à protéger la population canadienne.

CONTEXTE : Plus de la moitié de la population mondiale habite dans des villes, et un grand nombre d'habitants des villes résident dans des tours d'habitation. La présente étude visait à examiner les sources intérieures et extérieures de polluants atmosphériques et à évaluer les échanges d'air dans une tour d'habitation du centre-ville d'Ottawa, en Ontario.

MÉTHODES : Nous avons sélectionné des appartements situés dans le bas, dans le milieu et dans le haut de la tour. Les infiltrations d'air verticales et horizontales dans les appartements voisins ont été prises en compte. L'étude visait à mesurer les composés organiques volatils, les matières particulaires (p. ex., $PM_{2,5}$), le dioxyde d'azote et le dioxyde de carbone ainsi qu'à évaluer les échanges d'air, la température et l'humidité relative.

Des mesures continues et intégrées de la pollution atmosphérique et des échanges d'air ont été recueillies chaque jour à environ 30 emplacements, à savoir dans les appartements (à l'intérieur et sur les balcons), dans les corridors, dans les ascenseurs, dans les escaliers et sur le toit. Des gaz traceurs (méthode PFT) ont été utilisés pour établir les taux d'échange d'air entre les micro-environnements intérieurs ainsi que les taux d'échange d'air venant de l'extérieur. Huit gaz traceurs différents ont été utilisés pour chaque hauteur de la tour. Les renseignements sur l'immeuble et sur ses habitants ont été obtenus au moyen d'un questionnaire de référence et de questionnaires quotidiens.

RÉSULTATS : Les résultats préliminaires concernant les échanges d'air pendant l'été portent à croire que la majorité des échanges d'air proviennent de l'extérieur, ce qui explique la contribution moyenne de 53 % de l'air extérieur dans les échanges d'air, comparativement à une contribution moyenne de 41 % pour le système de climatisation centralisée et de 1 % pour les appartements voisins. Cependant, la contribution de l'air extérieur, du système central et des appartements voisins variait considérablement d'un appartement à l'autre. Les analyses préliminaires des données obtenues par DustTrak ont fait ressortir des tendances continues entourant les $PM_{2,5}$ dans les micro-environnements intérieurs et extérieurs.

INCIDENCES ET CONCLUSIONS : L'exposé portera sur les facteurs qui influent sur les échanges d'air et sur la pollution atmosphérique à l'intérieur des immeubles, notamment les comportements des habitants, la dispersion verticale et la direction des vents. Les observations tirées de la présente étude permettront de caractériser la pollution de l'air dans les tours d'habitation et de cerner les facteurs pouvant être corrigés pour réduire les expositions.

2.29 Effets biologiques de gaz d'échappement de moteur diesel inhalés après élimination des particules

S. Karthikeyan[1], E. Thomson[1], P. Kumarathasan[1], D. Rosenblatt[2], T. Chan[2], G. Rideout[2] et R. Vincent[1]

[1] [2] [3] [4]
Laboratoire de toxicologie de l'inhalation, Bureau de la science, de la santé environnementale et de la recherche, Direction de la recherche et de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa, ON
Section de la recherche et des mesures des émissions, Division de la recherche sur la qualité de l'air, Direction de la science et de la technologie, Environnement Canada, Ottawa, ON

RÉSUMÉ : Nous avons évalué la toxicité de la phase gazeuse et des éléments particulaires de gaz d'échappement de moteur diesel. Une exposition aiguë directe de rats à des gaz d'échappement de moteur diesel a produit des blessures pulmonaires caractérisées par une neutrophilie et des cytokines inflammatoires. Afin de déterminer les contributions relatives du dioxyde d'azote (NO2) et des particules aux effets, le gaz d'échappement a été traité en le faisant passer sur un catalyseur d'oxydation pour réduire la teneur en NO2 et sur un filtre HEPA pour éliminer les particules. De manière surprenante, aucun effet évident n'a été observé chez les animaux respirant des gaz d'échappement dont on avait éliminé le NO2, avec ou sans élimination de la phase particulaire. Nos données suggèrent que la toxicité des particules d'émission de moteur diesel inhalées peut être conditionnée par le NO2.

CONTEXTE : Les gaz et les particules émises par les automobiles, comme le NO_2 et le monoxyde carbone (CO) sont des éléments importants de la pollution atmosphérique liée au trafic et sont impliqués dans les impacts négatifs sur la santé. Nous avons cherché à établir un modèle pour délimiter les réponses biologiques attribuables à la phase gazeuse et aux particules des gaz d'échappement de moteur diesel. Pour déterminer les contributions relatives de NO_2 et des particules, on a traité le gaz d'échappement en le faisant passer sur un catalyseur d'oxydation diesel (COD) pour éliminer le NO_2 et sur un filtre HEPA pour éliminer les particules.

MÉTHODES : Des rats Fisher ont été exposés par inhalation pendant 4 h à de l'air propre ou aux milieux de gaz d'échappement de moteur diesel suivants : gaz d'échappement non traité, particules 0,25 mg/m^3, CO 6 ppm, NO 44 ppm, NO_2 4 ppm; gaz d'échappement traité sur COD : particules 2 mg/m^3, CO 0,5 ppm, NO 18 ppm, NO_2 < 0,1 ppm; gaz d'échappement traité sur COD et HEPA : particules < 0,0001 mg/m^3, CO, NO et NO_2 identiques au gaz d'échappement traité sur COD. Les animaux ont été euthanasiés 2 h ou 24 h après l'exposition. On a mesuré un certain nombre de paramètres biochimiques pertinents pour déterminer l'état inflammatoire et cardiovasculaire des animaux exposés.

RÉSULTATS : L'exposition des animaux au gaz d'échappement non traité a conduit à des blessures pulmonaires aiguës caractérisées par une neutrophilie pulmonaire accrue 24 h après l'exposition et à une expression de l'interluekine-6, de la prostaglandine synthase et de la métallothionéine accrues 2 h après l'exposition. De manière surprenante, l'exposition au gaz d'échappement traité sur COD ne provoquait aucune modification biologique statistiquement significative d'une large gamme de paramètres cliniques (hématologie, transaminases, créatine kinases, lactate déshydrogénase, etc.), biochimiques (lavage pulmonaire et cytokines du plasma, endothélines), d'expression de gènes pulmonaires ou cardiaques (inflammation, métabolisme xénobiotique, stress oxydatif et vasorégulation). L'inhalation des particules a été confirmée par la présence de macrophages dans les zones foncées des poumons chez les animaux ayant inhalé des gaz d'échappement traité sur COD. Les macrophages des animaux ayant inhalé des gaz d'échappement traités sur COD et HEPA ne pouvaient pas être distingués de ceux d'animaux ayant respiré de l'air propre.

CONCLUSION : L'inhalation de concentrations de particules de gaz d'échappement de moteur diesel presque deux ordres de grandeur supérieures à la norme pan-canadienne pour la $MP_{2,5}$ n'est pas suffisante pour provoquer des effets biologiques évidents chez des rats en bonne santé. La capacité toxique des particules peut être modulée par la présence de gaz réactifs comme le NO_2.

2.30

RETIRÉ

2.31 L'exposition orale subchronique au benzo[a]pyrène produit des modifications de l'expression génique dans les poumons de la souris, modifications associées à une transformation cellulaire

S. Labib, MSc[1], A. Williams, MSc[2], P.A. White, PhD[1] et S. Halappanavar, PhD[1]

1 Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Division de la biostatistique et de l'épidémiologie, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont).

RÉSUMÉ : Le benzo(a)pyrène, ou BaP, est un sous-produit de combustion que l'on trouve fréquemment dans la fumée de cigarette et la viande carbonisée. Il est principalement dégradé dans le foie, mais les tumeurs apparaissent dans les poumons et non dans le foie. Dans la présente étude, nous examinons le fonctionnement de tous les gènes (toxicogénomique) et les paramètres toxicologiques classiques afin d'explorer les mécanismes biologiques qui rendent plus particulièrement les poumons prédisposés au cancer. Nous montrons que les poumons des souris exposées au BaP présentent une fréquence accrue de mutations et de dommages à l'ADN, les premiers stades de développement du cancer. L'analyse des gènes a mis en lumière les gènes associés au développement du cancer. Nous traitons de l'utilisation des données de toxicogénomique dans l'évaluation du risque associé aux produits chimiques environnementaux tel le BaP.

CONTEXTE : Le BaP est un agent mutagène environnemental modifiant l'expression des gènes et intervenant dans plusieurs processus biologiques. La principale voie d'exposition au BaP est l'ingestion orale; toutefois, l'exposition orale n'entraîne pas de tumeurs hépatiques, mais plutôt des tumeurs pulmonaires. Nous avons examiné les changements d'expression de l'ARNm dans les poumons à la suite de l'exposition subchronique au BaP afin de comprendre les mécanismes moléculaires particuliers qui contribuent de façon sélective à l'apparition des tumeurs pulmonaires.

MÉTHODES : Chaque jour pendant 28 jours, des souris Muta[MC] mâles adultes ont été exposées au BaP (25, 50 ou 75 mg/kg de poids corporel/jour) ou au véhicule témoin, par gavage, puis elles ont été sacrifiées 3 jours après l'exposition. La fréquence des adduits à l'ADN et celle des mutations du transgène *lacZ* dans le tissu pulmonaire ont été mesurées. L'expression de l'ARNm dans les poumons a été évaluée à l'aide d'une biopuce à ADN contenant l'ensemble du génome. Les résultats ont été validés au moyen d'une biopuce à produits PCR spécifiques de la voie. Les profils d'expression dans les poumons ont été comparés à ceux du foie chez la même souris.

RÉSULTATS : Par comparaison aux témoins correspondants, nous avons observé, dans les poumons, des augmentations proportionnelles à la dose administrée du nombre d'adduits à l'ADN (240 à 600 fois plus) et de la fréquence des mutations (5 à 18 fois plus). Nous avons noté 423 gènes différentiellement exprimés de façon significative (facteur de variation de > 1,5 et valeur P < 0,05, corrigée en fonction du taux de fausses découvertes) dans les poumons, et ces gènes étaient associés aux processus moléculaires intéressant le développement du cancer tels que la réparation de l'ADN, la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et l'homéostasie du calcium. Comparativement au foie, les poumons présentaient plus de 2 fois plus d'adduits à l'ADN et une réponse plus importante du nombre de gènes modifiés après l'exposition au BaP; 134 gènes intervenant principalement dans le métabolisme, l'inflammation et les voies de la réponse immunitaire étaient différentiellement exprimés.

INCIDENCES ET CONCLUSIONS : Nous démontrons ici que le poumon est plus sensible à l'exposition orale au BaP. De plus, nous observons des modifications de l'expression génique associées à des processus carcinogènes uniquement dans les poumons. Nous traiterons des incidences de telles modifications sélectives consécutives à l'exposition subchronique au BaP.

2.32 Exposition humaine contrôlée à des particules fines et grossières dans l'air ambiant et effets sur les biomarqueurs systémiques

L. Liu, MD, PhD[1], R. Poon, PhD[1], B. Urch, PhD[2,3], M. Speck[2,3], M. Szyszkowicz, PhD[1], J.R. Brook, PhD[4], D. Gold, MD[5], F. Silverman, PhD[2,3]

1 BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Hôpital St. Michael's, Toronto (Ont.)
3 Université de Toronto, Toronto (Ont.)
4 Environnement Canada, Ottawa (Ont.)
5 Harvard School of Public Health, Boston, MA, (É-U)

RÉSUMÉ : Nous avons étudié les effets biologiques chez l'humain de polluants atmosphériques particulaires de tailles et de compositions diverses. Cette information est nécessaire pour effectuer des évaluations du risque pour la santé humaine de la pollution atmosphérique. L'air à l'intérieur de l'établissement où s'est déroulée l'exposition clinique est celui du centre-ville de Toronto. Des adultes non fumeurs en bonne santé ont été exposés à de l'air contenant des particules fines et grossières et à de l'air dépourvu de particules à des jours différents. Après l'exposition aux polluants, nous avons observé des changements négatifs au niveau de certaines protéines jouant un rôle d'intermédiaires dans la fonction des vaisseaux sanguins et des biomarqueurs du stress oxydatif dans le sang et dans l'urine. Les particules fines et les particules grossières ne semblent pas exercer des effets de même amplitude, ce qui pourrait s'expliquer par leur contenu différent sur le plan tant chimique que biologique.

OBJECTIF : Rares sont les recherches publiées qui portent sur les effets néfastes pour la santé humaine des particules atmosphériques grossières. Cette information est nécessaire pour l'élaboration d'une politique en matière de qualité de l'air. Nous avons observé les changements biologiques provoqués par des polluants atmosphériques particulaires de taille fine et grossière dans un cadre clinique.

MÉTHODES : L'exposition contrôlée s'est déroulée dans un établissement dont l'air intérieur provenait d'une rue de Toronto. Dix-neuf volontaires non fumeurs en bonne santé âgés de 18 à 50 ans ont été exposés à de l'air contenant des particules fines et grossières et à de l'air dépourvu de particules dans un ordre aléatoire pendant deux heures, à au moins deux semaines d'intervalle. Les concentrations moyennes de particules fines et grossières étaient respectivement de 244 et de 206 $\mu g/m^3$. On a examiné les biomarqueurs systémiques de l'inflammation, de la fonction vasculaire et du stress oxydatif dans l'urine et dans le sang périphérique avant l'exposition et après 3 et 24 heures.

RÉSULTATS : Dans l'urine, on a observé une association statistiquement significative entre l'exposition aux particules fines et la concentration du facteur de croissance endothélial vasculaire, un agent qui réduit la perméabilité vasculaire et stimule l'angiogenèse. La concentration des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS, biomarqueurs du stress oxydatif) a également augmenté à la suite de l'exposition aux particules fines. L'exposition aux particules grossières n'a pas entraîné de changement notable des marqueurs de l'urine. Dans le sang, l'exposition aux particules grossières a engendré une augmentation statistiquement significative de la concentration d'endothéline-1, un vasoconstricteur. L'exposition à des particules tant fines que grossières a entraîné une réduction de la concentration de la protéine C-réactive (un biomarqueur réactif de la phase aiguë de l'inflammation systémique), tandis que l'exposition aux particules fines seulement a produit une réduction des concentrations de TBARS.

CONCLUSIONS : Les particules fines et grossières semblent exercer leurs effets néfastes de manière différente. Les particules fines et grossières ont des sources différentes : les particules fines proviennent principalement de la combustion des combustibles fossiles, tandis que les particules grossières proviennent des activités de construction, de la poussière des routes et de sources biologiques (pollen, bactéries, champignons). Les données fournies par cette étude permettront à Santé Canada d'évaluer les risques pour la santé des polluants particulaires, leur source et leurs éléments constitutifs et d'élaborer des lignes directrices sur la qualité de l'air.

2.33 Évaluation de biomarqueurs humains après exposition à la fumée de bois par l'utilisation de temazcals traditionnels

A.S. Long[1], C.L. Lemieux[1], N. Shaikh[2], P. Yousefi[2], I.R. Mercado[2], N. Lam[2], P.A. White[1], K. Smith[2] et N. Holland[2]

[1] Division des études mécanistes, BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] School of Public Health, University of California, Berkeley (Calif.)

RÉSUMÉ : Les peuples indigènes d'Amérique centrale utilisent les temazcals (huttes de sudation chauffées au bois) à des fins d'hygiène et de purification. Le processus de combustion du bois produit des particules dont on sait que l'inhalation a des effets néfastes pour la santé. On a obtenu des échantillons d'urine d'individus avant et après usage d'un temazcal, dans lesquels on a évalué la capacité de produire des mutations chez les bactéries. On a constaté que l'urine des individus utilisant des temazcals provoquait des mutations et que le niveau d'activité était associé à d'autres mesures de l'exposition (p. ex. durée d'utilisation du temazcal). Cela indique que la mutagénicité de l'urine est une bonne mesure de l'exposition aux particules de fumée de bois.

CONTEXTE/OBJECTIFS : Les temazcals traditionnels (huttes de sudation) sont communément utilisés par les peuples autochtones d'Amérique centrale. Les temazcals sont chauffés par la combustion de biomasse, et l'exposition aux émissions particulaires a été associée à effets néfastes pour la santé humaine (cancérogènes du groupe 2A du CIRC). Par ailleurs, la biomasse est un choix populaire pour le chauffage résidentiel dans les pays industrialisés, davantage même que l'électricité. La mutagénicité est un marqueur connu de l'exposition humaine aux émissions issues de la combustion. Dans cette étude, on évalue si la mutagénicité urinaire est un biomarqueur de l'exposition aux émissions issues de la combustion de la biomasse chez les individus qui utilisent régulièrement des temazcals.

PLAN/MÉTHODES : Les participants de l'étude sont des familles mayas du Guatemala qui utilisent régulièrement des temazcals traditionnels, ainsi que des individus témoins de la même population qui n'en utilisent pas. Les échantillons d'urine obtenus avant et après l'exposition dans le temazcal ont fait l'objet d'une hydrolyse enzymatique pendant une nuit et les métabolites urinaires déconjugués ont été concentrés par extraction en phase solide. On a évalué le pouvoir mutagène (PM) des extraits concentrés à l'aide de la version standard par incorporation sur plaques du test d'Ames/Salmonella (souche YG1041 avec activation S9). On a également mesuré le taux de monoxyde de carbone exhalé (ppm) et dans le sang (% COHb). Cette étude a été réalisée après avoir reçu l'approbation du Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada.

RÉSULTATS : On a observé une augmentation significative tant du CO exhalé que des taux sanguins de CO après exposition. Le PM semble être également modifié par l'utilisation du temazcal. On a observé une tendance générale à l'augmentation de la mutagénicité après l'exposition dans le temazcal (d'un facteur 2,1 par rapport au groupe témoin). On a observé une corrélation significative entre le PM du concentrat urinaire et le taux sanguin de CO et le CO exhalé, ainsi qu'entre le PM du concentrat urinaire des individus exposés et le temps passé dans le temazcal.

CONCLUSIONS/INCIDENCES : L'utilisation du temazcal engendre la production et l'excrétion dans l'urine de métabolites mutagènes. L'utilisation du temazcal a contribué à une augmentation du PM urinaire, qui est empiriquement liée à d'autres mesures de l'exposition telles que le % COHb et la durée de l'utilisation du temazcal, ce qui démontre que la mutagénicité urinaire peut être utilisée comme biomarqueur de l'exposition à la fumée de bois dans les temazcals traditionnels.

2.34 Caractérisation de l’exposition humaine et de l’exposition environnementale dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques du Canada – hier, aujourd’hui et demain

A. Zidek[1], L. MacKinnon[1], S. Kuchta[1], D. Gutzman[2] et D. Delage[2]

[1] Bureau de l’évaluation des risques des substances existantes, Direction de la sécurité des milieux, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Section des évaluations prioritaires, Environnement Canada, Gatineau (Qc)

RÉSUMÉ : Aux termes de la *Loi canadienne sur la protection de l’environnement* de 1999, les ministres de la Santé et de l’Environnement procèdent conjointement à des évaluations préalables des substances chimiques existantes. Depuis 2007, Santé Canada et Environnement Canada, par l’intermédiaire du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC), ont examiné quelque 200 substances hautement prioritaires en vertu de l’initiative « Défi » de ce plan. Dans cette affiche sont soulignés les points forts et les faiblesses des exercices antérieurs d’établissement des priorités en fonction de l’exposition, les enseignements tirés de l’initiative « Défi » et les besoins actuels en matière de données et d’outils alors qu’est abordé l’examen des 3 000 substances priorisées restantes.

CONTEXTE : L’évaluation des risques dans le cadre de l’engagement général pris par le Canada d’examiner les produits chimiques existants d’ici 2020 est mise en œuvre par l’intermédiaire du PGPC. Le PGPC intègre tous les programmes fédéraux existants pertinents de façon que les substances chimiques soient évaluées et gérées de manière appropriée afin de ne pas nuire aux Canadiens et à leur environnement. Un volet majeur de ces activités est la caractérisation de l’exposition humaine et de l’exposition environnementale.

OBJECTIF : Dans cette affiche sont soulignés les points forts et les faiblesses des exercices antérieurs d’établissement des priorités en fonction de l’exposition, les enseignements tirés de l’initiative « Défi » et les besoins actuels en matière de données et d’outils dans le contexte de la gestion des substances chimiques.

DESCRIPTION : En 2006, le Canada a catégorisé quelque 23 000 substances commerciales existantes dans le cadre d’un exercice d’établissement des priorités à partir des données disponibles, de modèles de relation quantitative structure-activité (modèles QSAR) et d’outils simples permettant de classer les substances selon un certain nombre de paramètres, y compris le risque d’exposition humaine qu’ils présentent. Depuis 2007, Santé Canada et Environnement Canada ont effectué cet exercice pour les substances les plus prioritaires en procédant conjointement à des évaluations préalables de quelque 200 substances en vertu de l’initiative « Défi » du plan. On a procédé à la caractérisation de l’exposition en utilisant des données empiriques et des modèles d’exposition pour estimer les concentrations dans l’environnement, à savoir dans l’air, l’eau, le sol, les sédiments, les aliments et les poussières, ainsi que l’exposition résultant de l’utilisation de produits de consommation. Par ailleurs, pour les substances moins prioritaires, on a élaboré des méthodes d’examen préalable rapide. Nous présentons une vue d’ensemble des outils et des méthodes d’évaluation de l’exposition tant humaine qu’environnementale utilisés pour estimer les rejets dans l’environnement et pour évaluer l’exposition environnementale ambiante, ainsi que des approches permettant d’évaluer les expositions dans les milieux intérieurs.

PROCHAINES ÉTAPES : En ce qui concerne l’avenir, il est acquis qu’il faudra trouver des approches novatrices pour mener à bien l’évaluation des quelque 3 000 substances priorisées restantes et améliorer les outils d’évaluation de l’exposition à la disposition des responsables de la réglementation. Pour évaluer l’exposition, il faut impérativement savoir où et comment les substances chimiques sont utilisées durant tout leur cycle de vie, et la poursuite des efforts à cette fin, que ce soit par des initiatives internationales ou par la mise à contribution des intervenants, est la clé de l’amélioration de la qualité des évaluations de l’exposition.

2.35 Validité du statut tabagique autodéclaré par les Canadiens

S.L. Wong[1], M. Shields[1], S. Leatherdale[2], E. Malaison[3] et D. Hammond[4]

[1] Division de l'analyse de la santé, Statistique Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Service de prévention et dépistage, Action Cancer Ontario, Toronto (Ont.)
[3] Division des recherches sur le tabac, Bureau de la recherche et de la surveillance, Direction des substances contrôlées et de la lutte au tabagisme, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[4] Département d'études en santé et de gérontologie, Université de Waterloo, Waterloo (Ont.)

RÉSUMÉ : La consommation de cigarettes est associée à de nombreux effets néfastes pour la santé, y compris le cancer, les maladies respiratoires et les cardiopathies. Au Canada, les données autodéclarées servent généralement à établir et à surveiller les tendances en matière de tabagisme. Toutefois, on peut également utiliser la mesure de la concentration de cotinine dans l'urine, une mesure objective de l'exposition à la fumée de tabac qui est largement acceptée. Par conséquent, l'objet de cette étude était d'examiner la validité du statut tabagique autodéclaré par les Canadiens en comparant la prévalence du tabagisme estimée à partir des données autodéclarées et celle obtenue par la mesure des concentrations de cotinine. Ces données laissent croire que la prévalence du tabagisme estimée à partir des données autodéclarées est une estimation valable de la prévalence du tabagisme au Canada.

OBJECTIF : Examiner la validité du statut tabagique autodéclaré par les Canadiens en comparant la prévalence du tabagisme estimée à partir des données autodéclarées et celle obtenue par la mesure des concentrations de cotinine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Les données provenaient de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé 2007-2009, une enquête transversale représentative à l'échelle nationale dans laquelle, parmi les données recueillies, figuraient le statut tabagique autodéclaré et les premières mesures représentatives à l'échelle nationale de la concentration de cotinine dans l'urine au Canada auprès de 4 530 Canadiens âgés de 12 à 79 ans. On a comparé la prévalence du tabagisme calculée à partir des déclarations des répondants et celle fondée sur les concentrations de cotinine dans l'urine.

RÉSULTATS : La prévalence du tabagisme estimée à partir des déclarations des répondants était inférieure de 0,3 point de pourcentage à celle fondée sur les concentrations de cotinine dans l'urine. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux méthodes d'estimation, sans égard au sexe ou au groupe d'âge. Les analyses de corrélation font ressortir une concordance élevée entre l'estimation du tabagisme à partir des déclarations des répondants et celle fondée sur les concentrations de cotinine (r = 0,90; p < 0,001). Les analyses de sensibilité (c'est-à-dire le pourcentage de répondants ayant déclaré être fumeurs parmi ceux qui ont été classés dans cette catégorie en fonction des concentrations de cotinine) ont donné des résultats similaires chez les hommes et les femmes. Si la sensibilité tendait à être moins élevée chez les répondants de 12 à 19 ans par rapport à ceux de 20 à 79 ans, la différence n'était cependant pas assez importante pour être statistiquement significative.

CONCLUSION : Les résultats de cette étude, qui s'appuie sur des données sur la population canadienne représentatives à l'échelle nationale, ne mettent en évidence aucune différence notable entre les estimations nationales de la prévalence du tabagisme fondée sur les déclarations des répondants et celles obtenues à partir de la concentration de cotinine, ce qui laisse croire que la prévalence du tabagisme fondée sur les déclarations des répondants est une estimation valable de la prévalence du tabagisme au Canada.

2.36 Avancées scientifiques dans le domaine de l'évaluation des risques pour la santé humaine et du processus d'élaboration de recommandations sur la qualité du sol pour la protection de la santé humaine

B. McEwen[1], C. McEwan[2] et D. Longpre[3]

[1] Division des lieux contaminés, Programme de santé environnementale, DGRP, Santé Canada, Winnipeg (Man.)
[2] Division des lieux contaminés, Programme de la sécurité du milieu, DGSESC, Santé Canada (Ont.)
[3] Division des lieux contaminés, Programme de santé environnementale, DGRP, Santé Canada, Montréal (Qc)

RÉSUMÉ : La Division des lieux contaminés de Santé Canada élabore des Recommandations sur la qualité du sol pour la protection de la santé humaine (RQSSH) au Canada en collaboration avec le Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME). Les RQSSH précisent les concentrations de diverses substances chimiques dans le sol en deçà desquelles aucun effet sur la santé humaine ne devrait être observé. Les processus d'élaboration des RQSSH et d'évaluation des risques pour la santé humaine (ERSH) sont similaires. Les avancées scientifiques réalisées dans le domaine de l'ERSH, notamment en ce qui a trait à l'acquisition de nouvelles données sur l'exposition, la toxicité et l'environnement, sont appliquées à l'élaboration des RQSSH pour réduire le degré d'incertitude lié au processus et prévenir l'adoption d'une approche guidée par une prudence excessive. Cette façon de faire permet à Santé Canada d'élaborer des RQSSH justifiables sur le plan scientifique et d'évaluer plus efficacement les risques associés aux nouvelles substances chimiques préoccupantes dans l'environnement.

OBJECTIFS : Les RQSSH sont élaborées à des fins d'utilisation aux sites contaminés pour préciser les concentrations dans les sols ne comportant aucun risque pour la santé humaine. Notre objectif consiste à intégrer les avancées scientifiques réalisées dans le domaine de l'ERSH au processus d'élaboration des RQSSH de manière à améliorer la gestion des sites contaminés au Canada en élaborant des recommandations pour la qualité des sols fondées sur de nouvelles données sur l'exposition, la toxicité et l'environnement.

DESCRIPTION : Une publication du CCME intitulée *Protocole d'élaboration de recommandations pour la qualité des sols en fonction de l'environnement et de la santé humaine* (CCME, 2006) décrit le processus d'élaboration des RQSSH. Des recherches ont été menées à bien en appui aux activités d'ERSH et au processus d'élaboration de RQSSH pour combler les lacunes dans les domaines suivants : comportement et devenir des substances chimiques dans l'environnement, toxicologie des substances chimiques, exposition aux concentrations naturelles, physiologie humaine (ingestion et biodisponibilité des particules de sol et des poussières) et paramètres anthropométriques (poids corporel).

EFFETS :

1) Des profils toxicologiques ont récemment été établis (nouvelles RQSSH) ou mis à jour (RQSSH existantes) pour les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le n-hexane et plusieurs métaux (c.-à-d. Pb, Ni, Zn et Ba), et d'autres sont en voie d'être établis pour le chlorure de vinyle, les composés perfluorés et un certain nombre d'autres métaux (c.-à.-d. Cr).
2) De nouveaux milieux d'exposition (poussière, air intérieur, lait humain) ont été pris en compte dans l'évaluation des sources environnementales de produits chimiques.
3) La méthodologie de détermination de la dose journalière estimée (DJE) a été mise à jour pour inclure une approche probabiliste.
4) Les facteurs d'exposition ont été mis à jour de manière à ce qu'ils reflètent les données amassées actuellement au sein de la population canadienne (c.-à-d. projet d'harmonisation en fonction du poids corporel) (en cours).
5) Mise à jour des taux d'ingestion des particules de sol et des poussières (en cours).

6) Collaboration avec la Geological Society of Canada visant à obtenir des données sur les concentrations naturelles dans le sol de divers composés pouvant avoir une incidence sur la santé humaine (en cours).

INCIDENCES ET RÉPERCUSSIONS : Les RQSSH élaborées par Santé Canada et publiées par le CCME sont utilisées par les gestionnaires de sites à l'échelle du Canada. Utilisées aux fins de l'évaluation de sites potentiellement contaminés, les RQSSH permettent de déterminer si des activités de gestion additionnelles s'imposent. En outre, les gestionnaires de sites peuvent utiliser les documents scientifiques servant de fondement aux RQSSH, qui décrivent les méthodes et les données utilisées aux fins de l'élaboration des RQSSH, pour interpréter les ERSH et établir des objectifs propres au site.

La réalisation de nouveaux projets de recherche accroît le degré de confiance des gestionnaires de sites à l'égard de la capacité des RQSSH de protéger efficacement la santé humaine et permet à Santé Canada d'harmoniser ses pratiques avec celles des organismes de réglementation des provinces et des pays étrangers. Santé Canada est également plus à même d'évaluer les risques associés aux nouvelles substances chimiques préoccupantes dans l'environnement. L'élaboration des RQSSH tire profit des pratiques et des données amassées par d'autres services de Santé Canada rattachés au Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques et au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes, avec lesquels la Division de lieux contaminés collabore.

2.37 Mise en œuvre du système Vitrocell pour l'évaluation *in vitro* de la toxicité des aérosols et des émissions des véhicules au niveau d'une interface air-liquide

J. Nead[1], T. Chan[2], D. Rosenblatt[2], J.A. Bourdon[1], MSc, R. Greenan[1] et P.A. White[1], PhD

[1] Division des études mécanistes, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division de la recherche et de la mesure des émissions, Environnement Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le dispositif d'exposition Vitrocell permet d'exposer des cellules animales en culture à des aérosols, p. ex. les gaz d'échappement des automobiles, au niveau d'une interface air-liquide. Avant d'utiliser l'instrument pour étudier les émissions de moteur diesel, on a évalué le rendement de l'appareil à l'aide d'un gaz de référence (dioxyde d'azote). Par la suite, on a utilisé le système Vitrocell pour étudier l'activité toxicologique des émissions de moteur diesel diluées. On a observé une réduction statistiquement significative de la viabilité cellulaire lorsque les cellules avaient été exposées tant au NO_2 qu'aux émissions de moteur diesel diluées. Les résultats de ces expositions confirment que le système Vitrocell est un outil utile pour l'évaluation toxicologique systématique des émissions des véhicules.

CONTEXTE : L'évaluation *in vitro* de la toxicité des aérosols pose certains problèmes, car les cellules en culture sont d'ordinaire exposées en milieu liquide, ce qui rend difficile l'établissement d'un contact entre l'aérosol et les cellules. Le principe de fonctionnement du système Vitrocell permet de réaliser facilement une exposition dans des conditions très proches de celles qui prévalent *in vivo*. On cultive des cellules sur des membranes poreuses, où elles sont exposées aux aérosols (c'est-à-dire des émissions des véhicules diluées) en temps réel, dans des conditions expérimentales contrôlées. Le dispositif offre la possibilité de procéder à des évaluations toxicologiques systématiques des émissions de véhicules sans avoir à composer avec la complexité inhérente à l'exposition par inhalation chez l'animal.

MÉTHODES : Des cellules épithéliales de carcinome pulmonaire de la lignée A549 ont été cultivées sur des éléments amovibles recouverts d'une membrane poreuse qui ont été introduits dans la chambre d'essai. Les cellules ont été exposées à 5 ppm et à 20 ppm de NO_2 et à des émissions de moteur diesel diluées (1:8), ainsi qu'à de l'air propre à titre d'exposition témoin, à un débit préalablement déterminé de 8,3 mL/min pendant une heure. On a évalué la viabilité cellulaire en mesurant le clivage des sels de tétrazolium WST-1 par les déshydrogénases mitochondriales; pour évaluer la production relative d'ATP, on a utilisé le système ATPlite faisant appel à la luciférase. Tous les résultats ont été comparés à des témoins cultivés dans des incubateurs.

RÉSULTATS : On a observé une réduction statistiquement significative de l'activité mitochondriale et de la production d'ATP après exposition au NO_2 (5 ppm, 20 ppm) comparativement aux témoins en incubateur. La viabilité des cellules exposées à l'air synthétique était légèrement inférieure à celle des témoins en incubateur. Les cellules exposées aux émissions de moteur diesel diluées affichaient une réduction statistiquement significative (42,6 ± 3,4 %) de la production d'ATP et une réduction statistiquement significative (44,0 ± 1,0 %) de l'activité mitochondriale par rapport aux témoins en incubateur.

CONCLUSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les résultats obtenus après exposition au NO_2 et aux émissions de véhicules confirment que le système Vitrocell utilisé avec des cellules A549 se prête bien à l'évaluation de la toxicité des aérosols. Les prochaines étapes seront notamment de procéder à des évaluations toxicologiques des émissions de moteur diesel représentant une variété de formulations de carburant et de conditions post-traitement. On aura également recours à d'autres critères d'évaluation (peroxydation des lipides, lésions de l'ADN). On utilisera des cultures primaires de cellules épithéliales des voies aériennes humaines pour évaluer les variations interindividuelles de la réponse aux émissions de véhicules.

2.38 Que savons-nous du devenir du D4 et du D5 dans l'atmosphère? : Étude en chambre atmosphérique grandeur réelle dans diverses conditions environnementales

Z. Gao, PhD[1,2], J.-Z. Wang, PhD[1], J. Priem, MSc[1], J. Zhu, PhD[1], J. Zhang, PhD[2], et Y.-L. Feng, PhD[1]

1 Division de l'exposition et de la biosurveillance, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Department of Mechanical and Aerospace Engineering, 263 Link Hall, Syracuse University, Syracuse, NY

RÉSUMÉ : Les siloxanes cycliques organiques courants octaméthylcyclotétrasiloxane (D4) et décaméthylcyclopentasiloxane (D5) sont volatils et toxiques. Ces composés sont présents partout dans l'environnement, y compris dans l'air intérieur, car ils sont utilisés dans de nombreux produits de consommation et applications industrielles. On s'inquiète donc de plus en plus de leurs effets sur la santé humaine. Notre étude porte sur la transformation possible du D4 et du D5 dans diverses conditions du milieu. Le D4 et le D5 étaient stables en présence soit d'ozone, soit de lumière UV, mais ils semblent être instables et se transformer en d'autres composés en présence simultanée de rayons UV et d'ozone.

OBJECTIF/CONTEXTE/QUESTION(S) : Le D4 et le D5 sont omniprésents dans l'environnement, car ils sont utilisés dans de nombreux produits de consommation (p. ex. des cosmétiques) et applications industrielles. On s'inquiète de leurs effets sur la santé; ils sont d'ailleurs classés comme des substances toxiques pour la reproduction de catégorie 3. Leur devenir dans l'environnement est méconnu, notamment en présence d'ozone et de rayons UV. Cette information est importante pour bien évaluer les risques que ces substances présentent. L'étude a pour objectif d'étudier la stabilité du D4 et du D5 atmosphériques en présence d'ozone et de rayons UV en chambre atmosphérique grandeur réelle.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Les essais ont été réalisés dans une chambre atmosphérique de volume interne de 56,4 m^3. On a introduit du D4 ou du D5 dans la chambre à une concentration de 1 mg/m^3, puis on a ajouté de l'ozone ou des rayons UVA et UVB (intensité d'environ 1 mW/cm^2) ou les deux. La concentration d'ozone a été mesurée en continu à l'aide d'un analyseur d'ozone, tandis que le D4, le D5 et d'autres COV ont été analysés par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

PRODUITS/RÉSULTATS : Le D4 et D5 étaient stables en présence soit d'ozone, soit de lumière UV. Par contre, ils étaient instables en présence à la fois de rayons UV et d'ozone, sans doute en raison de la rupture de leur anneau. Il semble que la lumière UV favorise la production d'ozone et la réduction des siloxanes atmosphériques, probablement par la combinaison de la photo-oxydation et de l'ozonation.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : L'étude montre que les siloxanes atmosphériques d'intérêt prioritaire du PGPC, comme le D4 et le D5, sont instables en présence simultanée de rayons UV et d'ozone. La dégradation possible de siloxanes illustre la complexité du comportement des contaminants dans l'environnement et l'importance d'en évaluer les risques en tenant compte de leur devenir dans l'environnement. Il faut étudier davantage l'identification et la quantification des produits de dégradation ainsi que le mécanisme en cause.

2.39 Bioaccessibilité du zinc dans la poussière domestique : spéciation et transformation

S. Beauchemin, PhD[1], P.E. Rasmussen, PhD[2], et L.C.W. MacLean, PhD[3]

[1] Ressources naturelles Canada, LMSM-CANMET, Ottawa (Ont.)
[2] Division de l'exposition et de la biosurveillance, BSRSE, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Canadian Light Source, Inc., Saskatoon (Saskatchewan)

RÉSUMÉ : Le zinc (Zn) et ses composés constituent un groupe de substances prioritaires du Plan de gestion des produits chimiques. Dans les environnements intérieurs, on est exposé au Zn dans un large éventail de produits (p. ex. peintures, produits pharmaceutiques, cosmétiques et plastiques) et dans la poussière déposée qui contient des métaux provenant de sources extérieures et intérieures. Cette étude porte sur les formes du Zn dans la poussière et montre que des conditions très humides peuvent favoriser les formes solubles du Zn. Dans une résidence, les voies d'exposition au Zn varient selon les sources de Zn, la quantité de poussière accumulée, les caractéristiques des particules et les conditions du milieu (p. ex. humidité).

OBJECTIFS/CONTEXTE : L'étude porte sur la spéciation et les transformations du zinc (Zn) dans la poussière domestique. Selon l'analyse de poussière domestique et de sols échantillonnés dans des quartiers non industriels, la bioacessibilité du Zn a tendance à être plus élevée à l'intérieur des maisons (65 %) que le sol de leurs jardins (29 %). Cette tendance pourrait s'expliquer par des différences dans les sources de Zn, des effets chimiques possibles de la matrice de poussière et des transformations du Zn dans le milieu intérieur. Des travaux expérimentaux ont été effectués pour déterminer l'effet des transformations dans l'environnement intérieur sur la bioacessibilité du Zn dans la poussière domestique.

MÉTHODE : La spectroscopie d'absorption des rayons X a servi à caractériser les principales espèces de Zn dans un échantillon de poussière domestique d'une maison témoin contenant 500 mg/kg de Zn bioaccessible. L'effet de l'humidité sur la spéciation du Zn a été évalué sur trois échantillons de poussière à forte concentration de Zn bioaccessible (> 1100 mg/kg) en les exposant à une atmosphère oxygénée contenant 100 % d'humidité dans une chambre fermée durant trois mois. La bioaccessibilité du Zn a été déterminée avant et après l'expérience par digestion simulée à l'acide gastrique.

RÉSULTATS : Bien que la poussière domestique contient beaucoup de matière organique (concentration moyenne de carbone organique = 27 % en poids), le Zn était surtout associé à la fraction inorganique minérale sous forme de carbonates ou de sulfures et lié à des oxydes-hydroxydes de fer. L'exposition de la poussière domestique à l'humidité a entraîné une hausse importante de la bioaccessibilité du Zn, allant de 20 à 60 % de la valeur initiale selon l'échantillon.

CONCLUSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Ces résultats indiquent qu'une forte humidité dans les environnements intérieurs pourrait accroître la bioaccessibilité du Zn dans la poussière déposée par rapport à des conditions sèches. La prochaine étape consistera à déterminer les transformations chimiques de diverses espèces de Zn dans la poussière à forte teneur organique en milieu humide.

2.40 Examen préliminaire des concentrations de pesticides dans les eaux souterraines canadiennes

P. Sangster[1], E. Larivière[1], M. Kivi[1], L. Avon[1] et V. Hodge[1]

[1] Direction de l'évaluation environnementale, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada s'emploie à préciser l'ampleur actuelle de la contamination des eaux souterraines canadiennes par les pesticides en compilant des données de surveillance provenant de diverses sources. Même si toutes les données pertinentes disponibles n'ont pas encore fait l'objet d'un examen critique, des analyses préliminaires donnent à croire que la plupart des pesticides sont détectés peu fréquemment dans les eaux souterraines et, le cas échéant, sont décelés à des concentrations inférieures aux Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada.

CONTEXTE/OBJECTIFS : Notre compréhension de la situation actuelle en ce qui concerne la présence et les concentrations de pesticides dans les eaux souterraines canadiennes demeure fragmentaire. Les données amassées dans le cadre des divers programmes de surveillance et projets de recherche entrepris à l'échelle du Canada ne sont pas toujours facilement accessibles. L'objectif du présent projet consiste à compiler des données de diverses sources en vue de préciser l'ampleur réelle de la contamination des eaux souterraines canadiennes par les pesticides.

DESCRIPTION : Initialement, la collecte de données ne visait que les pesticides reconnus par l'ARLA comme présentant le plus fort potentiel de lessivage vers les eaux souterraines ainsi que ceux au sujet desquels l'ARLA avait recueilli des données de surveillance de la qualité de l'eau dans le cadre de son programme de réévaluation. D'autres données facilement accessibles comme les données de surveillance colligées dans des bases de données américaines importantes (NAQWA, STORET) ont également été prises en compte. Environnement Canada et divers comités fédéraux-provinciaux-territoriaux ont également été invités à fournir d'autres données de surveillance.

RÉSULTATS : Les données d'une pléthore d'études allant d'expériences ciblées à court terme à des programmes provinciaux de surveillance continue ont été examinées. Un tableau récapitulatif incluant plus de 80 matières actives de pesticides présente des données sur la fréquence de détection, les concentrations détectées et la date et les auteurs des recherches effectuées. Une analyse préliminaire des données donne à croire que de façon globale, la plupart des pesticides sont détectés peu fréquemment dans les eaux souterraines et, le cas échéant, sont décelées à des concentrations inférieures aux Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada.

CONCLUSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Comme ce projet ne porte que sur un sous-ensemble des données disponibles sur la question, il est difficile de tirer des conclusions définitives à ce stade-ci. La prochaine étape consistera à examiner d'autres données accessibles au public ainsi que les données plus exhaustives des bases de données américaines pour évaluer les tendances liées à la détection de pesticides dans les deux pays. Une fois qu'une quantité suffisante de ces données aura été analysée, on pourra se fonder sur les résultats du projet pour élaborer des approches d'évaluation et d'atténuation des risques ou des politiques relatives à la contamination des eaux souterraines par les pesticides.

2.41 Le risque sanitaire lié à l'exposition à l'ozone dépend-il de l'endroit et du moment où l'on vit au Canada?

H. Shin, PhD[1,2], R. Burnett[1,2], PhD, D. Stieb[1,2], MD, G. Takahara[3], PhD, O. Brion[1], MSc, M. Smith-Doiron[1], MSc et B. Jessiman[4], MSc

[1] Division des études sur la population, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Centre R. Samuel McLaughlin d'évaluation du risque sur la santé des populations, Institut de recherche sur la santé des populations, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
[3] Department of Mathematics and Statistics, Queen's University, Kingston (Ont.)
[4] Division des effets de l'air sur la santé, Bureau de l'eau, de l'air et le changement climatique, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les Canadiens sont régulièrement exposés à des concentrations d'ozone au niveau du sol provenant de sources extérieures ou générées par les moyens de transport et les activités industrielles. Cette exposition peut accroître le risque de maladies chroniques ou de décès d'origine cardiopulmonaire (décès imputable à une maladie du cœur ou des poumons). En partenariat avec Environnement Canada, Santé Canada a élaboré un indicateur permettant de surveiller les effets à long terme de l'exposition à l'ozone sur la santé des Canadiens (http://www.ec.gc.ca/indicateurs-indicators/default.asp?lang=Fr&n=CB7B92BA-1). En nous fondant sur les données recueillies dans 24 villes regroupées dans quatre régions, nous avons examiné la mortalité cardiopulmonaire imputable à l'exposition à l'ozone au niveau du sol durant la saison chaude pour la période 1984-2006 et analysé l'évolution des risques annuels de décès d'origine cardiopulmonaire aux échelles régionale et nationale, respectivement. Cette analyse a révélé que le risque de décès d'origine cardiopulmonaire imputable à l'exposition à l'ozone est de façon générale demeuré constant à l'échelle du Canada durant la période couverte par l'étude.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS : Au Canada, l'ozone au niveau du sol est considéré comme un des principaux polluants atmosphériques contribuant à l'aggravation des risques de décès et de morbidité et fait à ce titre l'objet d'une surveillance. Nous avons examiné les fluctuations régionales et temporelles des risques de décès associés à l'exposition à l'ozone au niveau du sol.

PLAN/MÉTHODES/DESCRIPTION : Dans le cadre d'un projet antérieur, nous avons élaboré un modèle dynamique permettant d'évaluer le risque annuel pour la santé publique aux échelles nationale et régionale à l'aide d'un modèle hiérarchique bayésien à deux niveaux. À l'aide de ce modèle dynamique, nous avons estimé l'association annuelle entre les concentrations journalières d'ozone au niveau du sol et les nombres de décès enregistrés quotidiennement pendant la saison chaude (avril à septembre) durant 23 années (1984 à 2006) dans 24 villes canadiennes regroupées dans 4 régions (Est du Canada, Golden Horseshoe, Ouest de l'Ontario et Ouest du Canada). Pour mettre en évidence d'éventuelles différences régionales, nous nous sommes fondés sur les disparités intrarégionales et interrégionales relevées au fil du temps. Les estimations du risque ont été comparées par cause de mortalité (cardiopulmonaire *vs* non cardiopulmonaire).

PRODUITS/RÉSULTATS : En comparaison du risque de décès d'origine non cardiopulmonaire, le risque annuel de décès d'origine cardiopulmonaire s'est révélé plus élevé et moins variable dans le temps à l'échelle nationale. Une association a été établie entre les hausses de 0,8 % de la mortalité cardiopulmonaire et de 0,5 % de la mortalité non cardiopulmonaire et l'augmentation journalière de 10 ppb de l'exposition à l'ozone au cours de la période de 23 ans. La même corrélation positive (0,02-0,06) générale a été observée dans les quatre régions. En ce qui a trait au risque de décès d'origine cardiopulmonaire, aucune tendance temporelle n'a été relevée à l'échelle nationale, mais une tendance à la baisse a été détectée ($p = 0,04$) au fil du temps dans la région 3 (Ouest de l'Ontario). L'hétérogénéité était habituellement plus importante entre les quatre régions étudiées

qu’entre les villes d’une même région. Une légère tendance à la hausse de l’hétérogénéité a été décelée (p=0,05) au fil du temps entre les régions, mais pas à l’échelle intrarégionale.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : De façon générale, aucune tendance temporelle liée aux risques annuels de décès d’origine cardiopulmonaire n’a été relevée aux échelles nationale et régionale durant les 23 années de l’étude, mais une légère tendance à la hausse a été observée au fil du temps entre les régions. La réalisation d’autres études s’impose pour expliquer les différences relevées entre les régions.

Classification des régions
Région 1 (Est du Canada) : Halifax, Saint-Jean, Québec, Montréal et Ottawa.
Région 2 (Golden Horseshoe) : Oshawa, York, Toronto, Peel, Oakville, Hamilton et Niagara.
Région 3 (Ouest de l’Ontario) : Waterloo, Windsor, Lambton, London, Sudbury et Sault Ste. Marie.
Région 4 (Ouest du Canada) : Winnipeg, Regina, Saskatoon, Calgary, Edmonton et Vancouver.

2.42 Analyse rétrospective combinée de 498 études multigénérationnelles portant sur la toxicité pour la reproduction chez le rat : effet des paramètres liés au succès d'accouplement de la F1 et à sa progéniture (F2)

A.H. Piersma[1,4], E. Rorije[2], M.E.W. Beekhuijzen[9], R. Cooper[5], D.J. Dix[5], B. Heinrich-Hirsch[8], M.T. Martin[5], E. Mendez[6], A. Muller[3], M. Paparella[11], D. Ramsingh[7], E. Reaves[6], P. Ridgway[10], E. Schenk[1], L. Stachiw[7], B. Ulbrich[8] et B.C. Hakkert[2]

1 Laboratory for Health Protection Research, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Pays-Bas
2 Substance Expertise Center, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Pays-Bas
3 Center for Substances and Integrated Risk Assessment, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Pays-Bas
4 Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Utrecht, Pays-Bas
5 Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, États-Unis
6 Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency, États-Unis
7 ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
8 Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Safety of Substances and Preparations, Berlin, Allemagne
9 NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, Pays-Bas
10 Chemicals Regulation Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, L20 7HS, GB
11 Environment Agency Austria, Vienne, Autriche

RÉSUMÉ : Les études de toxicité pour la reproduction sur deux générations (ligne directrice 416 de l'Organisation de coopération et de développement économiques [OCDE] et USEPA 870.3800) ont été abondamment utilisées à l'échelle internationale pour l'évaluation des effets néfastes des substances sur la reproduction. Avec moins de ressources et des appels pour le testes d'animaux, la nécessité de produire une deuxième génération pour évaluer le potentiel de risques pour la santé humaine a été mise en doute. Travaillant de concert, les Pays-Bas, les États-Unis, le Canada, l'Allemagne et le Royaume-Uni ont analysé les résultats de 498 études portant sur la reproduction chez le rat et ont découvert que le recours à une deuxième génération permettait rarement d'obtenir des informations supplémentaires au sujet des effets des substances chimiques sur la reproduction. Cette découverte a conduit à l'élaboration d'un nouveau plan expérimental plus efficient (voir l'affiche de l'étude EOGRTS).

DESCRIPTION : La présente analyse rétrospective normalisée de l'effet du recours à une deuxième génération sur les résultats généraux d'une étude porte sur des analyses antérieures et couvre 498 études multigénérationnelles chez le rat portant sur 438 différentes substances.

PRODUITS : Une évaluation détaillée des rapports d'étude n'a révélé aucune différence intergénérationnelle importante quant à la sensibilité pour tous les paramètres évalués. Notre analyse indique que la génération de la F2 ne fournit que très rarement des informations essentielles.

INCIDENCES : Les présents résultats vont dans le sens des conclusions d'analyses rétrospectives menées antérieurement par le RIVM, l'USEPA et l'ARLA, et soutiennent l'adoption du protocole d'étude prolongée de toxicité pour la reproduction sur une génération proposé par l'OCDE dans les stratégies de règlementation pour les essais visant l'évaluation des risques (voir l'affiche de l'EOGRTS).

2.43 Méthodes de référence pour les rejets radioactifs contrôlés : Une activité du programme « Modélisation de l'environnement pour la sûreté radiologique II » (EMRAS II) de l'AIEA)

T.J. Stocki[1], D.M. Telleria[2], L. Bergman[1], G. Proehl[2], V. Amado[3], I. Bonchuk[4], P. Boyer[5], P. Chyly[6], A. Curti[3], R. Heling[7], B. Kanyár[8], V. Kliaus[9], P. Krajewski[10], G. Latouche[11], D. Lauria[12], C. Mourlon[5], L. Newsome[13], L. Sági [8] et J. Smith[14]

1 Division de la surveillance du rayonnement et des évaluations de santé, Bureau de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa, ON
2 Agence internationale de l'énergie atomique, Vienne, Autriche
3 Autoridad Regulartora, Nuclear, Buenos Aires, Argentine
4 Institut ukrainien de radioprotection, Kiev, Ukraine
5 Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Saint Paul-Lez-Durance, France
6 Nuclear Research & Consultancy Group, Es Arnhem, Pays-Bas
7 Institut de recherche sur l'énergie atomique KFKI, Budapest, Hongrie
8 Centre républicain de pratique scientifique en hygiène, Minsk, Biélorussie
9 Laboratoire central de radioprotection, Varsovie, Pologne
10 Commission canadienne de sûreté nucléaire, Ottawa, Canada
11 Instituto de Radioproteçao e Dosimetria, Rio de Janeiro, Brésil
12 The Environment Agency, Warrington, Royaume-Uni
13 Environmental Assessments Deparment, Chilton, Royaume-Uni

RÉSUMÉ : L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) a mis sur pied le programme Modélisation de l'environnement pour la sûreté radiologique II, dans lequel Groupe de travail 1 (GT1) compare les différentes méthodes d'évaluation des doses pour les rejets radioactifs réguliers dans l'environnement par les installations nucléaires. Cette comparaison s'effectue selon deux scénarios différents de modélisation des rejets : un pour un réacteur nucléaire situé sur la côte, et l'autre pour un réacteur nucléaire situé sur la rive d'un fleuve. Cet exercice de modélisation vise à mieux comprendre les procédures d'évaluation des impacts radiologiques des installations nucléaires en tenant compte de toutes les voies d'exposition possibles.

OBJECTIFS : En janvier 2009, l'AIEA a lancé le programme EMRAS II afin d'élaborer et de comparer les modèles d'évaluation des impacts radiologiques des sources anthropiques de radioactivité sur le public et l'environnement. En offrant un forum pour l'échange d'expériences, le programme vise à soutenir les pays désirant implanter et harmoniser leurs capacités en la matière. Neuf groupes de travail (GT) sont actifs au sein du programme EMARS II, et le présent document porte sur les travaux du GT1 : Méthodes de référence pour le contrôle des rejets réguliers. Les membres de ce groupe de travail ont comparé différents modèles de transfert dans l'environnement et d'évaluation des doses pour différents scénarios de rejets. Les résultats permettront à chaque pays participant d'affiner ses méthodes et modèles d'estimation de l'impact des rejets de radionucléides dans l'environnement; de plus, ils orienteront la modélisation environnementale.

PLAN : Au cours de la première phase, le groupe a travaillé sur un scénario de centrale nucléaire, située sur une côte, qui rejette régulièrement du ^{60}Co, du ^{85}Kr, du ^{131}I et du ^{137}Cs dans l'atmosphère, et du ^{60}Co, du ^{137}Cs et du ^{90}Sr dans l'environnement marin. Afin de comparer efficacement les résultats, les paramètres du modèle et les caractéristiques du groupe représentatif ont été définis au préalable. Divers modèles ont été utilisés dans cette comparaison, à savoir PC-CREAM, CROM, IMPACT, CLRP et POSEIDON.

RÉSULTATS : Le travail avec le premier scénario démontre que les résultats du modèle atmosphérique sont à l'intérieur d'un facteur de 4 pour la dose de rayonnement totale pour le public. Toutefois, les voies individuelles (inhalation, ingestion, exposition externe, etc.) ont tendance à varier considérablement entre les différents modèles.

INCIDENCES ET CONCLUSIONS : Cet exercice vise à orienter et baliser la modélisation de l'environnement par la comparaison de modèles perfectionnés d'évaluation des doses. Il s'agissait donc de comparer les différents modèles de transfert des radionucléides dans l'environnement employés par les modélisateurs dans différents pays. Comme il est très complexe de modéliser les processus physiques et chimiques qui régissent le devenir et le comportement des substances radioactives dans l'environnement, les résultats sont raisonnables.

2.44 Cartographie des effets biologiques des polluants inhalés ciblant le cerveau et l'hypophyse

E. Thomson[1], D. Vladisavljevic[1], C.K. Yeung[1,3], P. Kumarathasan[2] et R. Vincent[1]

[1] Laboratoire de toxicologie de l'inhalation, Division de l'identification des dangers, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada
[2] Laboratoire de protéomique, Division des études mécanistes, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada
[3] Département de chimie, Université de Waterloo, Waterloo (Ont.)

RÉSUMÉ : Les études sur la population montrent que la pollution atmosphérique pourrait avoir des effets sur le cerveau. Autrement dit, la réduction des niveaux de pollution atmosphérique aurait des effets sociétaux bénéfiques allant au-delà de l'amélioration de la santé cardiopulmonaire. Comme les processus sous-jacents sont encore inconnus, nous avons utilisé un modèle animal pour recenser les effets de l'exposition à des agents polluants très répandus, à savoir l'ozone et les particules. Nous avons constaté que plusieurs voies biologiques du cerveau et de l'hypophyse étaient activées en réponse à l'exposition aux polluants et que les effets dans l'ensemble de l'organisme correspondaient à ceux d'une signalisation hormonale. Des études additionnelles sont nécessaires pour caractériser les conséquences physiologiques de ces effets.

CONTEXTE : La pollution atmosphérique est reconnue comme étant un facteur de risque des maladies respiratoires et cardiovasculaires. On a observé récemment une association entre la variation à court terme de la pollution atmosphérique et les maux de tête, l'irritabilité, l'agression, l'augmentation des hospitalisations dans des établissements psychiatriques et le suicide, mais les mécanismes biologiques de ce phénomène restent à élucider. Nous avons analysé les répercussions de l'exposition à des polluants sur un large éventail de voies biologiques dans le cerveau.

MÉTHODE : Des rats Fisher 344 ont été exposés pendant 4 h à des particules et à de l'ozone et ont été euthanasiés immédiatement ou 24 h après l'exposition. Les gènes jouant un rôle dans l'inflammation, le stress oxydatif, le métabolisme des xénobiotiques, la réaction à l'exposition aux métaux et la dysfonction endothéliale ont été analysés par la technique de la réaction en chaîne de la polymérase en temps réel dans plusieurs organes, y compris le cerveau et l'hypophyse. On a également exploré les répercussions possibles sur le système neuroendocrinien.

RÉSULTATS : On a observé dans l'hémisphère cérébral et dans l'hypophyse une augmentation transitoire de l'expression (production d'ARNm) des gènes sensibles à l'oxydoréduction (p. ex. facteur 3α induit par l'hypoxie, métallothionéines). On a constaté une augmentation de l'expression de la cyclooxygénase-2, un activateur important de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) après exposition aux deux polluants dans l'hypophyse, mais pas dans l'hémisphère cérébral. L'expression de la proopiomélanocortine hypophysaire, le précurseur de l'hormone adrénocorticotrope responsable de la signalisation des glucocorticoïdes, a augmenté après l'exposition aux particules. Conformément aux conséquences de la production de glucocorticoïdes, on a observé une réduction systémique (p. ex. dans la rate, le cœur, le foie) de l'expression des ARNm des médiateurs de l'inflammation (p. ex. facteur de nécrose tumorale α, interleukine 1β, protéine chimiotactique des monocytes de type-1) et une augmentation de l'expression des gènes répondant aux glucocorticoïdes (p. ex. *leucine zipper* induit par les glucocorticoïdes, kinase-1 induite par le sérum et les glucocorticoïdes).

CONCLUSIONS : On sait que le dérèglement de l'axe HHS est associé à des troubles neurologiques. Nos résultats indiquent que les polluants tant particulaires que gazeux peuvent activer des voies transcriptionnelles dans le cerveau et l'hypophyse. Les perturbations neuroendocriniennes peuvent avoir des conséquences systémiques, comme le montre la dépression de gènes associés à la réponse immunitaire. Des études additionnelles sont nécessaires pour évaluer la signification de nos observations sur le plan de la santé.

2.45 Variation saisonnière et diurne des niveaux d'exposition aux particules ultrafines dans les véhicules privés à Toronto (Canada)

K. Van Ryswyk[1], S. Weichenthal[1] et L. Wallace[2]

[1] Division des effets de la pollution de l'air sur la santé, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Consultant, Reston, VA

RÉSUMÉ : L'étude Urban Transportation Exposure Study (UTES) (étude sur l'exposition par le transport urbain) a été réalisée dans le but de caractériser l'exposition à la pollution routière dans l'autobus, le métro et les véhicules privés dans trois grandes villes canadiennes. Dans le cadre de cette étude, on a mesuré les concentrations de particules ultrafines (PUF) à l'intérieur et à l'extérieur de véhicules privés à l'aide de compteurs de particules à condensation TSI 3007 pendant 10 jours en septembre 2011 et pendant 5 jours en mars 2011. La surveillance a été effectuée sur des itinéraires empruntant des rues de la ville et des banlieues ainsi que des routes principales pendant les périodes de pointe du matin (de 7 h à 10 h) et de l'après-midi (de 15 h à 18 h). La concentration de PUF dans les véhicules à Toronto était en général plus élevée sur les routes principales durant les périodes de pointe du matin en hiver.

CONTEXTE : L'étude Urban Transportation Exposure Study (UTES) (étude sur l'exposition par le transport urbain) a été réalisée dans le but de caractériser l'exposition à la pollution routière dans l'autobus, le métro et les véhicules privés dans trois grandes villes canadiennes. Nous présentons ici les résultats pour les véhicules privés à Toronto.

MÉTHODES : On a mesuré les concentrations de particules ultrafines (PUF) à l'intérieur et à l'extérieur de véhicules privés à l'aide de compteurs de particules à condensation TSI 3007 pendant 10 jours en été (septembre) et pendant 5 jours en hiver (mars) sur trois itinéraires, à savoir des rues du centre-ville, des rues en banlieue et des routes principales.
Trois véhicules (mini-fourgonnettes Dodge 2008-2010) ont suivi chacun simultanément un de ces itinéraires le matin (de 7 h à 10 h) et l'après-midi (de 15 h à 18 h). Les paramètres associés à la ventilation étaient les suivants : fenêtres fermées, ventilateur à basse vitesse et recirculation coupée.

RÉSULTATS : Durant les matins d'été, les taux moyens de PUF dans les véhicules étaient de 26 600 cm^{-3}, de 21 000 cm^{-3} et de 40 000 cm^{-3} respectivement pour les itinéraires au centre-ville, en banlieue et sur les routes principales. Les taux moyens de PUF dans les véhicules durant les périodes de pointe estivales de l'après-midi étaient similaires à ceux du matin pour les itinéraires au centre-ville (21 300 cm^{-3}) et en banlieue (21 500 cm^{-3}), mais inférieurs dans le cas de l'itinéraire empruntant des routes principales (31 300 cm^{-3}). Pour tous les itinéraires confondus, les taux moyens de PUF dans les véhicules tendaient à être légèrement plus élevés en hiver (différence moyenne : 8 800 cm^{-3}, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 40, 17 626) et durant la période matinale (différence moyenne : 6 100 cm^{-3}, IC à 95 % : 600, 12 800). La valeur moyenne maximale sur 3 heures des taux de PUF, pour un itinéraire donné, a été mesurée sur les routes principales, le matin, en hiver (133 400 cm^{-3}). En moyenne, le ratio intérieur:extérieur des taux de PUF était égal à 0,86 (intervalle : 0,26 – 1,51), ce qui semble indiquer que l'exposition à l'intérieur du véhicule est légèrement moins élevée qu'à l'extérieur lorsque les fenêtres sont fermées, le ventilateur est à basse vitesse et la recirculation est coupée.

CONCLUSIONS : Les taux moyens de PUF dans les véhicules à Toronto étaient comparables en milieu urbain et en banlieue, mais tendaient à être plus élevés sur les routes principales. De plus, ils étaient plus élevés durant la période de pointe matinale en hiver.

2.46 Difficultés associées à l'utilisation des données de surveillance de la qualité de l'eau comme fondement aux décisions réglementaires visant les pesticides

E. Larivière, MSc[1], J. Villeneuve, MSc[1] et O. Nwobu-Nnebe[1]

[1] Direction de l'évaluation environnementale, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) estime que les données de surveillance de la qualité de l'eau disponibles contribuent à améliorer les décisions réglementaires relatives aux risques pour la santé humaine et l'environnement aquatique posés par les pesticides. L'utilité des données de surveillance est maximale lorsqu'on dispose d'informations spatiales et temporelles permettant d'établir une corrélation entre les données d'échantillonnage et l'usage des pesticides et de données adéquates sur les plans d'étude et de données accessoires. Les niveaux de variabilité et d'incertitude associés aux données de surveillance existantes peuvent toutefois compliquer l'utilisation de ces données pour l'estimation des niveaux d'exposition. Dans cette présentation, nous examinons diverses options permettant d'utiliser efficacement ces données variables et nous insistons sur l'importance de maintenir une étroite collaboration avec les partenaires recueillant ces données de surveillance.

CONTEXTE : Cette présentation a pour but de décrire de façon succincte la stratégie actuelle qui sous-tend l'utilisation des données de surveillance de la qualité de l'eau aux fins de la réglementation des pesticides, de passer en revue les difficultés qui se rattachent à l'utilisation de ces données et de solliciter des avis sur la façon d'améliorer le processus. Les données de surveillance des concentrations de pesticides dans l'eau sont prises en compte par l'ARLA dans le cadre des évaluations des risques pour la santé humaine et l'environnement. Ces données proviennent d'autres ministères fédéraux et de divers organismes provinciaux, territoriaux et municipaux, de titulaires d'homologation et de la littérature publique. Lorsqu'elle juge ces données satisfaisantes sur le plan de la qualité et de la quantité, l'ARLA les utilise pour estimer les niveaux d'exposition et évaluer le risque potentiel d'exposition pour les humains liés à la consommation d'eau potable et pour les organismes aquatiques.

DESCRIPTION : L'utilisation de ces données est entravée par la variabilité de la qualité et de la quantité des données de surveillance disponibles. L'analyse et l'interprétation des données de surveillance sont pour leur part compliquées par le manque général d'informations spatiales et temporelles, la fréquence insuffisante des échantillonnages et le traitement des ensembles de données censurés à gauche (c.-à-d. grand nombre d'échantillons sans détection).

PRODUITS : Conformément à la stratégie proposée pour atténuer le niveau d'incertitude se rattachant à l'évaluation des risques, des analyses statistiques de base seront réalisées pour générer des niveaux estimatifs d'exposition aiguë et chronique. Toutes les données de surveillance seront considérées selon une approche fondée sur le poids de la preuve dans les évaluations des risques pour la santé humaine et l'environnement, mais le poids attribué à ces données dépendra de leur qualité globale et de la disponibilité d'informations temporelles et spatiales additionnelles. Les données pondérées seront utilisées pour estimer de façon plus précise les niveaux d'exposition aux pesticides pour les humains liés à la consommation d'eau potable et pour les organismes aquatiques.

INCIDENCES ET PROCHAINES ÉTAPES : L'ARLA réexaminera le processus de détermination des niveaux d'exposition à partir de données de surveillance. L'utilité des données de surveillance disponibles dans un contexte réglementaire pourrait être accrue par l'inclusion d'informations additionnelles sur les plans d'étude et de données accessoires temporelles et spatiales appropriées. L'Agence s'affaire à combler ces lacunes et à amasser des données de plus grande qualité sur les concentrations de pesticides dans les sources d'eau canadiennes. Le maintien d'une collaboration étroite avec les partenaires fédéraux, provinciaux, territoriaux et municipaux et les titulaires d'homologation est indispensable au succès de ce processus.

2.47 Toxicité chez les rats mâles adultes d'un mélange de substances ignifuges comparable à ce qui existe dans l'environnement à des doses observées dans la poussière domestique

S. Ernest[1], C. Lalancette[1], D. Gaertner[2], M.G. Wade[3], T. Rawn[2], B. Robaire[1] et B. Hales[1]

[1] Département de pharmacologie et de thérapeutique, Université McGill
[2] Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Récemment, Santé Canada a interdit l'utilisation des produits ignifuges contenant des polybromodiphényléthers (PBDE) dans les produits neufs. Toutefois, l'exposition à ces produits se poursuit, car les PBDE sont encore présents dans de nombreux produits existants. Nous avons examiné les effets de l'exposition à un mélange de produits ignifuges (principalement des PBDE) similaire à ce que l'on retrouve dans l'environnement. Ce mélange n'a produit aucun effet chez des rats mâles adultes à des doses que l'on estime équivalentes à celles de l'exposition actuelle à la poussière domestique. À une dose 1 000 fois plus élevée, on a noté une certaine toxicité. Ces résultats laissent croire que l'exposition actuelle aux PBDE dans la poussière domestique ne pose pas de risque pour la santé générale, l'appareil reproducteur ou la fonction thyroïdienne chez les mâles adultes.

OBJECTIF/CONTEXTE/QUESTIONS : Récemment, la vente de toute forme de polybromodiphényléther (PBDE) a été interdite au Canada. Comme les PBDE sont toujours présents en grandes quantités dans les articles d'ameublement et les appareils électroniques existants, l'exposition humaine et environnementale continuera pendant de nombreuses années. Il est important de bien comprendre les risques de la continuation de cette exposition afin de déterminer s'ils sont assez importants pour justifier l'élimination active des matériaux contaminés présents dans les foyers canadiens.

PLAN/MÉTHODES : Pour établir la formulation du mélange utilisé pour l'exposition, on a utilisé les proportions relatives des congénères de PBDE mesurées dans une étude exhaustive sur des échantillons de poussière domestique dans une grande ville de l'Est de l'Amérique du Nord (Boston). On a également inclus une faible proportion d'un autre produit ignifuge bromé, le HBCD, car celui-ci est également présent dans la poussière domestique. On a confirmé les doses administrées en mesurant les concentrations de toutes les substances ignifuges dans des échantillons de nourriture. Des rats mâles ayant atteint la maturité sexuelle ont été exposés au mélange par l'alimentation à des taux que l'on estime comparables aux expositions, fondés sur le 95e percentile de chaque congénère (dose la plus faible), et à trois doses croissantes augmentant chaque fois d'un ordre de grandeur. Après 70 jours de traitement, les mâles ont été sacrifiés et les indicateurs de la toxicité générale, de la fonction reproductrice et de la fonction thyroïdienne ont été mesurés.

PRODUITS/RÉSULTATS : À la dose la plus élevée (1 000 fois plus que celle résultant probablement de l'exposition à la poussière domestique), le mélange de PBDE a provoqué une hypertrophie du foie et des reins, une stimulation de l'activité des enzymes métabolisant les substances médicamenteuses, et une réduction des taux sériques de glucose, d'acide urique et de thyroxine. L'analyse d'un large éventail d'indicateurs de la santé de l'appareil reproducteur mâle n'a permis de déceler aucun effet sur ces paramètres, sans égard à la dose. De plus, des analyses multiples des réponses des tissus cibles aux hormones thyroïdiennes ont mis en évidence la même absence de réponse à l'exposition aux PBDE.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Ces données montrent que l’exposition subchronique à un mélange de substances ignifuges comparable à ce que l’on trouve dans l’environnement, composé principalement de PBDE et fondé sur des normes nord-américaines, a très peu d’effets sur les animaux mâles adultes. En particulier, aucun effet sur la fonction reproductrice n’a été observé, ce qui ne permet pas de confirmer les preuves épidémiologiques reliant l’exposition aux PBDE à la baisse de la qualité du sperme. De surcroît, aucun effet n’a été observé sur la plupart des paramètres indicateurs de l’action des hormones thyroïdiennes dans les tissus cibles, ce qui laisse croire que ces substances n’agiraient pas sur la fonction thyroïdienne. Toutefois, il est nécessaire de poursuivre les études sur les effets de ce mélange sur le développement du fœtus, afin de déterminer si des mesures de gestion des risques additionnelles sont nécessaires pour réduire l’exposition aux PBDE.

2.48 Transformation dans l'environnement des polybromodiphényléthers (PBDE) exposés aux rayons UV : formation de polluants secondaires

J.-Z. Wang, PhD[1], J. Zhu, Ph.D[1], T. Harner, PhD[2], et Y.-L. Feng, PhD[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, Bureau de la recherche, de la science et de la santé environnementales, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Environnement Canada, Toronto (Ont.)

RÉSUMÉ : Le décabromodiphényléther (BDE-209) et la préparation commerciale de pentaBDE (important mélange de tétrabromodiphényléther [BDE-47] et de pentabromodiphényléther [BDE-99]) sont habituellement utilisés comme produits ignifuges dans les mousses de polyuréthane souples et pour d'autres applications. On les trouve partout dans l'environnement, y compris dans l'air et la poussière intérieurs, et on les considère habituellement comme des polluants organiques persistants. Toutefois, nous avons découvert au cours de la présente étude que les trois PBDE mis à l'essai pouvaient subir une dégradation par les rayons UV, ce qui réduit le nombre d'atomes de brome de leurs molécules. Des études récentes ont montré que le potentiel de bioaccumulation et la toxicité des PBDE sont inversement proportionnels au nombre d'atomes de brome de leurs molécules.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Dans la liste des produits chimiques prioritaires du PGPC, le BDE-209 et la préparation commerciale de pentaBDE sont le plus souvent utilisés comme produits ignifuges dans les mousses de polyuréthane souples et pour d'autres applications. On les trouve partout dans l'environnement, y compris dans l'air et la poussière intérieurs. Toutefois, les transformations qu'ils subissent une fois en suspension dans l'air, par exemple sous l'effet de la lumière UV, ne sont pas entièrement comprises. L'objectif de la présente étude est l'étude du devenir de ces trois PBDE et de leurs produits de transformation à la suite d'une photo-oxydation par les rayons UV.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons préparé dans différents solvants une solution de 2,5 µg de BDE-209, de BDE-47 ou de BDE-99 que nous avons tout d'abord injecté dans une chambre en cristaux de quartz scellée (volume de ~ 200 mL). Nous avons ensuite exposé la chambre à une lumière UVA/B de 0 à 4 jours. Après l'exposition aux rayons UV, nous avons rincé les produits chimiques d'origine et leurs sous-produits avec un mélange de dichlorométhane/hexanes (50/50, v/v). Nous avons ensuite récupéré les extraits ainsi rincés et les avons analysés par CPG/SM (Agilent) afin d'examiner la dégradation des PBDE mis à l'essai et de déterminer la nature des nouveaux produits de transformation.

PRODUITS/RÉSULTATS : Sous les effets des rayons UVA/B, le BDE-209, le BDE-47 et le BDE-99 se sont dégradés et leurs molécules ont perdu des atomes de brome par débromination. Avec le BDE-99 et le BDE-47, la dégradation a été différente pour les solutions d'isooctane et de nonane ce qui semble indiquer que les DBE se retrouvant en suspension dans l'air peuvent subir différentes transformations. Les résultats ont révélé que la vitesse de dégradation des PBDE allait comme suit : BDE-209 > BDE-99 > BDE-47.

2.49 Pollution atmosphérique liée à la circulation automobile et changements aigus de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la fonction respiratoire chez les cyclistes en milieu urbain

S. Weichenthal[1], R. Kulka[1], A. Dubeau[1], C. Martin[1], D. Wang[1] et R. Dales[1]

[1] Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : On comprend mal les effets à court terme sur la santé associés à l'exposition à la pollution atmosphérique chez les cyclistes. Au cours de l'été 2010, Santé Canada a réalisé une étude visant à examiner l'incidence de l'exposition à la pollution atmosphérique sur les changements de courte durée de la variabilité de la fonction pulmonaire et de la fréquence cardiaque chez des cyclistes en bonne santé. Quarante-deux adultes en bonne santé ont roulé à vélo pendant 1 heure en empruntant des itinéraires très ou peu fréquentés, ou ont pédalé sur un vélo stationnaire. On a mesuré la concentration de polluants liés à la circulation automobile sur chaque itinéraire emprunté par les cyclistes et on a consigné les marqueurs de la santé avant et après le trajet à vélo. On a constaté une augmentation significative de l'exposition à la pollution atmosphérique sur l'itinéraire très fréquenté par rapport à l'itinéraire peu fréquenté. Si la pollution atmosphérique n'a pas eu d'incidence importante sur la fonction pulmonaire, le dioxyde d'azote, l'ozone et les particules ultrafines semblent avoir des répercussions importantes sur les systèmes biologiques qui régulent la fréquence cardiaque. D'après les résultats de cette étude, les cyclistes devraient opter dans la mesure du possible pour l'itinéraire qui présente une exposition minimale à la circulation afin de réduire leur risque de subir des effets néfastes attribuables à la pollution causée par la circulation automobile.

CONTEXTE : Rares sont les études qui se sont penchées sur les effets aigus sur la santé des cyclistes découlant de l'exposition à la pollution atmosphérique causée par la circulation.

OBJECTIFS : On a réalisé une étude croisée en vue d'examiner la relation entre la pollution imputable à la circulation automobile et les changements aigus de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). La VFC fournit des renseignements importants liés à la régulation autonome de la fréquence cardiaque et est importante pour la santé de la fonction cardiaque.

MÉTHODES : Quarante-deux adultes en bonne santé ont roulé à vélo pendant 1 heure en empruntant des itinéraires très ou peu fréquentés, ou ont pédalé sur un vélo stationnaire. Les marqueurs de la santé ont été mesurés avant et 1 à 4 heures après l'exercice. On a mesuré le taux de PUF (< 0,1 µm), de $PM_{2,5}$, de carbone noir et de composés organiques volatils le long de chaque itinéraire emprunté par les cyclistes; les niveaux ambiants de NO_2 et d'O_3 ont été mesurés à l'aide d'un moniteur fixe. On a utilisé des modèles à effets conjugués pour estimer les associations entre les polluants atmosphériques et les changements au niveau des marqueurs de la santé mesurés par rapport aux valeurs de base avant l'exercice.

RÉSULTATS : Une augmentation d'un intervalle interquartile des taux de PUF (18 200/cm^3) était associée à une réduction significative de la puissance à fréquence élevée 4 heures après le début de l'exercice (bêta = -224 ms^2, IC à 95 % : -386, -63). On a constaté que les niveaux ambiants de NO_2 étaient associés négativement à l'écart type des intervalles NN (bêta = -10 ms, IC à 95 % : -20, -0,34) et positivement au ratio des puissances à faible et à haute fréquence (bêta = 1,4, IC à 95 % : 0,35, 2,5) 2 heures après le début de l'exercice. On a également observé des associations inverses significatives entre les niveaux ambiants de O_3 et la racine carrée de la moyenne des différences au carré des intervalles NN successifs 3 heures après le début de l'exercice. L'exposition à la pollution atmosphérique imputable à la circulation automobile n'était associée à aucun changement de la fonction respiratoire ou du NO exhalé.

CONCLUSIONS : Les expositions de courte durée à la pollution automobile peuvent contribuer à une altération de la modulation autonome cardiaque dans les heures suivant immédiatement l'utilisation d'un vélo.

2.50 Élaboration des premières recommandations sur la qualité des sédiments pour la protection de la santé humaine au Canada

O. Bose[1], H. Jones-Otazo[1], D. Lee[1], A. Li-Muller[1], D. Longpré[1], S. Petrovic[2], M.-J. Poulin[1], M. Roushorne[1], L. Smith-Munoz[1] et L. White[1]

[1] Division des sites contaminés, DGRP, Santé Canada à Halifax, Montréal, Toronto, Winnipeg, Edmonton et Vancouver
[2] Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La Division des sites contaminés élabore des Recommandations pour la qualité des sols (RQS) pour le Conseil canadien des ministres de l'Environnement (CCME). Actuellement, les recommandations pour la qualité des sédiments du CCME ne sont formulées qu'en fonction de la protection des végétaux et des animaux, sans prendre en considération la santé humaine. Les responsables de l'évaluation des risques utilisent souvent les RQS à titre de recommandations pour la qualité des sédiments, ce qui peut entraîner une sous-estimation du risque en raison des différences entre les sédiments et les sols. On a mis sur pied un groupe de travail dont la mission est d'élaborer des recommandations pour la qualité des sédiments qui protègent la santé humaine. À ce jour, un atelier a été organisé pour permettre de recenser les lacunes en matière d'information et de déterminer les prochaines étapes, trois contrats ont été octroyés pour combler certaines lacunes en matière d'information, et un groupe consultatif technique a été constitué.

CONTEXTE : La Division des sites contaminés (DSC) de Santé Canada appuie les efforts du Conseil canadien des ministres de l'Environnement (CCME) dans l'élaboration de recommandations pour la qualité des sols, de l'eau potable, etc., du point de vue de la santé humaine.

Actuellement, les recommandations pour la qualité des sédiments du CCME ne sont formulées qu'en fonction de la protection de la santé écologique, car il n'existe aucune recommandation formulée du point de vue de la santé humaine. En général, les responsables de l'évaluation des risques adoptent ou modifient des recommandations pour la qualité des sols qui tiennent compte de la santé humaine lorsqu'ils doivent élaborer des recommandations concernant les sédiments ou étudier les expositions. Une telle approche de sous ou surestimations basée sur les différences physico-chimiques entre le sol et les sédiments (tableau 1) et différents scénarios d'exposition (tableau 2).

MÉTHODES : La DSC a mis sur pied un Groupe de travail sur les sédiments qui a été chargé d'élaborer : 1) des directives pour l'évaluation des risques que présentent les sédiments contaminés; 2) un protocole pour formuler des recommandations sur la qualité des sédiments pour protéger la santé humaine.

RÉSULTATS :

1. 2010 Détermination initiale de la portée du projet :
   - Recherches dans le monde entier ayant permis de déterminer qu'il n'existe aucune ligne directrice sur la qualité des sédiments tenant compte de la santé, hormis pour la consommation de poisson et de fruits de mer.
   - Élaboration de modèles conceptuels d'exposition (figures 1-3) des activités humaines dans les milieux riches en sédiments.
   - Proposition d'une approche pour l'évaluation des risques présentés par les sédiments contaminés.

2. Un atelier sur les sédiments a ensuite été organisé pour recueillir les commentaires de spécialistes de l'extérieur. Durant cet atelier, les lacunes suivantes ont été recensées :
   - Taux d'ingestion des sédiments.
   - Importance relative des sédiments en suspension comme voie d'ingestion.
   - Estimation des paramètres liés au contact cutané avec les sédiments.

- Pertinence du floc et conséquences pour la mesure des concentrations de contaminants dans les sédiments.
- Variabilité régionale et disponibilité des données de base sur les sédiments.

3. En 2011, les contrats octroyés au sujet des sédiments contaminés ont porté sur les éléments suivants :

- Ébauche de directives provisoires pour l'évaluation des risques.
- Ébauche de directive sur la consommation de poisson et de fruits de mer.
- Taux d'ingestion de sédiments *de novo* pour les sédiments et les sédiments en suspension.

INCIDENCES DU PROJET : Au cours des prochaines années, le Groupe de travail sur les sédiments entend :

- Publier des directives sur l'évaluation des risques que présentent les sédiments contaminés.

Produire les premières recommandations sur la qualité des sédiments pour la protection de la santé humaine dans le cas du contact direct (ingestion et contact cutané) et de la consommation de poisson et de fruits de mer.

2.51 Caractéristiques fondamentales de la sécurisation culturelle : examen des données probantes visant à éclairer la prise de décisions en matière de programmes et de politiques de santé des communautés des Premières nations et des Inuits

P. Wiebe, MD, MPH[1], R. van Gaalen[2], J. Cincotta[3] et S. MacDonald[4]

[1] Direction des programmes communautaires, DGSPNI, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Direction de santé nonassurés, DGSPNI, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Inuit Tapiriit Kanatami
[4] Assemblée des Premières Nations, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les données probantes de nature générale peuvent ne pas être directement applicables à la diversité des contextes des communautés des Premières nations et des Inuits. Parmi les sources de données probantes valables figurent les approches culturelles et traditionnelles. Il serait utile d'élaborer un outil pouvant aider les employés de la DGSPNI à prendre des décisions fondées sur des données probantes qui respectent les valeurs culturelles.

Cette étude est un examen des données probantes effectué avec des partenaires des communautés des Premières nations et des Inuits dans le but d'éclairer l'élaboration d'un outil. Les résultats font ressortir la nature relationnelle de la sécurisation culturelle, y compris l'importance de travailler en partenariat avec les Premières nations et les Inuits lors de l'engagement dans un processus tel que l'élaboration d'un outil destiné à guider la prise de décisions.

OBJECTIF : Le concept de sécurisation culturelle trouve sa source dans le contexte clinique, où sa définition est la suivante : « [...] démarche faisant en sorte que les éducateurs, les praticiens et les professionnels, qu'ils soient indigènes ou pas, puissent communiquer de manière compétente avec un patient en se situant dans la sphère sociale, politique, linguistique, économique et spirituelle de ce patient… la sécurisation culturelle passe par la reconnaissance du fait que le dispensateur de soins de santé apporte sa propre culture et ses attitudes à la relation. » (Organisation nationale de la santé autochtone, 2008.)

Cette étude portait sur une étape initiale clé de la démarche visant à s'assurer que les processus d'orientation de la prise de décisions par des données probantes de la DGSPNI prennent en compte les valeurs culturelles, à savoir un examen des données probantes visant à recenser les caractéristiques fondamentales de la sécurisation culturelle qui sont pertinentes pour la prise de décisions dans le contexte organisationnel de la DGSPNI.

MÉTHODES : On a eu recours à trois approches pour recenser les références susceptibles d'être pertinentes. On a communiqué avec des partenaires autochtones ou issus d'autres milieux, des contacts professionnels et des réseaux pour leur demander de suggérer des sources susceptibles d'éclairer cet examen. On a effectué des recensions à l'aide de plusieurs moteurs de recherche électronique. La troisième approche utilisée pour recenser les ressources pouvant être utiles était axée sur la littérature grise. La méthodologie du projet a également été éclairée par un dialogue constant avec les partenaires des Premières nations et des Inuits et reflétait les caractéristiques de la sécurisation culturelle identifiées.

RÉSULTATS : Cinq caractéristiques fondamentales de la sécurisation culturelles ont été jugées pertinentes pour la prise de décisions dans le contexte organisationnel de la DGSPNI : 1) une croissance continue sur le plan tant personnel qu'organisationnel, fondée sur des principes plutôt que sur des procédures; 2) une réflexion, y compris une autoréflexion, en vue de mieux comprendre la manière dont les antécédents culturels, les contextes historiques et structurels, l'inégalité sociale et les positions au sein des rapports de force peuvent influer sur les perspectives, les intérêts, les valeurs, les priorités, les comportements et les gestes tant sur le plan personnel qu'organisationnel; 3) une reconnaissance de la diversité tant d'une communauté autochtone à l'autre qu'à l'intérieur

de chaque communauté; 4) la nécessité de se garder des stéréotypes; 5) le tissage et l'entretien de liens de confiance par une communication ouverte, le travail en partenariat avec les communautés autochtones, y compris au niveau local, et la reconnaissance du fait que les membres d'une communauté sont des experts au sujet de celle-ci.

CONCLUSIONS : Si des travaux de partenariat plus approfondis seront nécessaires pour valider ces résultats, l'examen des éléments probants sur la sécurisation culturelle semble avoir permis de dégager une série de principes clés à cet égard qui pourraient aider à créer un espace éthique pour les processus d'élaboration des programmes et des politiques. L'examen des données probantes a été effectué dans le but d'éclairer le processus d'élaboration d'outil, et non pas de créer cet outil. Toutefois, d'après les commentaires reçus à ce jour, les principes qui ont été recensés pourraient trouver une application plus large, compte tenu de l'importance de créer des liens entre les différentes sources de données probantes dans le contexte de la prise de décisions par la DGSPNI.

2.52 Effets des contaminants de l'environnement sur l'expression des enzymes de phase I métabolisant les médicaments, sur l'activité métabolique et sur la méthylation de l'ADN dans des séquences répétées d'ADN de deux lignées de cellules hépatiques humaines

G.H. Xiao[1], L. Stubbert[1], C Cummings-Lorbetskie[1], C. Parfett[1] et D. Desaulniers[1]

[1] BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La méthylation de l'ADN est une modification chimique normale de notre matériel génétique. Elle se produit dans diverses régions de l'ADN, y compris les promoteurs (régions régulatrices des gènes) et les segments d'ADN qui sont répétés à de nombreuses reprises tout au long de l'ADN. La méthylation anormale de ces séquences répétées d'ADN et des promoteurs est associée à de nombreuses maladies, dont le cancer. Les contaminants de l'environnement peuvent modifier la méthylation de l'ADN; toutefois, dans nos expériences sur des cultures cellulaires d'une durée de 72 h, les contaminants ont engendré de nombreux effets sans provoquer d'altérations de la méthylation dans cinq séquences répétitives d'ADN. Ces critères d'évaluation mesurés dans nos conditions expérimentales ne sont pas utiles pour l'évaluation du risque présenté par les substances chimiques à l'essai.

OBJECTIFS : Dans le contexte d'expériences sur des cultures cellulaires de courte durée (72 h) susceptibles d'être utilisées dans des stratégies d'évaluation préalable de substances chimiques afin d'établir leur priorité relative pour les essais, ou pour la classification des substances chimiques selon leur mécanisme d'action, notre objectif était de déterminer si les altérations de la méthylation dans différentes séquences répétitives d'ADN sont des indicateurs sensibles de l'exposition aux substances chimiques.

MÉTHODE : Les lignées de cellules hépatiques HC04 et HepG2 ont fait l'objet d'une caractérisation fondée sur les différences de la méthylation de l'ADN par rapport à une biopsie de foie humain normal, après une étude dose-réponse des substances chimiques visées. Le vanadium, le nickel et trois mélanges de polybromodiphényléthers (PBDE-71, -79 et -83) ont été testés, en plus des activateurs des voies associées aux récepteurs nucléaires AhR et CAR (respectivement biphényles polychlorés 126 et 153), ainsi qu'un étalon de déméthylation, la 5-aza-2'-désoxycytidine (5aCdR). On a mesuré la méthylation de l'ADN dans cinq séquences répétitives d'ADN (Line-1, AluYb8, NBL, Sat-alpha et D4Z4) par des essais de pyroséquençage. Ces critères d'évaluation ont été comparés aux changements de l'activité métabolique (test AlamarBlue comme substitut de la mesure de la toxicité) et à l'expression de 84 enzymes de phase I métabolisant les médicaments.

RÉSULTATS : Le niveau de méthylation est différent pour l'ADN obtenu par biopsie et pour les cellules HC04 et HepG2 (81 %, 64 % et 63 % respectivement pour Line-1). Les deux lignées cellulaires ont répondu à l'agent déméthylant 5aCdR par une réduction de la méthylation de l'ADN, mais les effets n'étaient pas les mêmes d'une lignée cellulaire à l'autre et d'une séquence répétitive à l'autre. Les effets des autres substances chimiques sur la méthylation de l'ADN étaient mineurs, en dépit de l'induction significative de plusieurs gènes et de réductions de l'activité métabolique. Le vanadium a été plus toxique que le nickel et le PBDE 71 a été le plus toxique des PBDE.

CONCLUSION : La méthylation de l'ADN des séquences répétitives différait d'un type de cellule à l'autre, mais ces critères n'étaient pas des indicateurs sensibles de l'exposition aux contaminants de l'environnement. Comme les lignées cellulaires ont répondu différemment, l'utilisation des deux lignées au lieu d'une seule permet de mieux couvrir les effets possibles. On étudie en ce moment la méthylation des promoteurs des gènes.

2.53 Expression globale des gènes dans les fibroblastes mésenchymateux villeux humains (FMVH) exposés au bisphénol A (BPA) dans différentes conditions de culture

J. Yan, PhD[1], M.C. Coughlan[1], M. Florian, PhD[1], M. Laziyan, MSc[1], W. Willmore, PhD[2], et D. Jin, PhD[1]

[1] Division de la recherche toxicologique, Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Départements de biologie et de chimie, Université Carleton, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le placenta humain est essentiel pour le développement fœtal normal. Pour expliquer les effets du bisphénol A (BPA) sur le développement fœtal qui ont été signalés, nous avons exposé des cellules de placenta humain à différentes concentrations de BPA dans trois conditions de culture. L'expression globale des gènes a été comparée par la technique des microréseaux (biopuces). Les conditions de culture ont eu une influence sur ces effets du BPA.

QUESTIONS/OBJECTIFS : Il existe des variations importantes des « effets à faible dose » (< 10^{-7} M) du PBA sur la réponse cellulaire qui ont été signalés. On ignorait si ces variations étaient imputables à l'utilisation de cellules cultivées dans des milieux dont les conditions étaient différentes en ce qui concerne le sérum. On a récemment compris que le placenta humain, essentiel au développement fœtal normal, était le siège d'une accumulation de BPA. Dans le but d'identifier les gènes cibles et les voies associés au BPA dans le placenta humain et d'expliquer les variations des « effets à faible dose » du PBA observées *in vitro*, nous avons comparé l'expression globale des gènes dans des FMVH exposés au BPA dans trois conditions sur le plan du sérum.

MÉTHODES : Les FMVH ont été cultivés dans du milieu contenant 10 % de sérum de veau fœtal (FBS), 10 % de FBS traité au charbon (CSFBS) ou 0 % de FBS (NFBS), et ont été exposés à du BPA à raison de 0, 0,01, 1, ou 100 µM pendant 24 heures. On a évalué l'expression globale des gènes à l'aide d'une biopuce Affymetrix Human Gene 1.0 ST. Les valeurs de l'expression ont été analysées à l'aide de la bibliothèque d'algorithmes MAANOVA (Microarray Analysis of Variance) dans l'environnement R (un langage d'analyse statistique). La fonction des gènes et les réseaux de voies en cause ont été identifiés à l'aide de la fonction Core Analysis du logiciel Ingenuity Pathways Analysis (IPA).

RÉSULTATS : Ce n'est qu'à une dose de 100 µM que le BPA a modifié de manière significative (>1,5 fois) l'expression de 533, 800 et 712 gènes dans les FMVH dont le milieu de culture contenait respectivement du FBS, du CSFBS et 0 % de FBS. Parmi ces gènes, 188 ont vu leur expression modifiée dans les trois conditions susmentionnées; il s'agit de gènes qui jouent pour la plupart un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire, l'organisation et l'assemblage cellulaires, ainsi que la réplication, la recombinaison et la réparation de l'ADN. Par contre, 21, 242 et 452 gènes n'ont été touchés que par une des trois conditions, à savoir respectivement FBS, CSFBS et NFBS. L'analyse par le logiciel IPA a mis en évidence une régulation négative des voies associées au contrôle du cycle cellulaire et une régulation positive des voies de signalisation de l'interféron par le BPA dans les trois conditions de sérum. Toutefois, la régulation positive par le BPA de la voie associée à la réponse aux antioxydants et au stress n'a été observée que dans les conditions NFBS. Parmi les exemples des gènes dont l'expression était altérée par le BPA figurent ceux codant le facteur de différenciation et de croissance 15, l'héméoxygénase-1, l'endothéline-1 et le facteur de croissance fibroblastique 7 dans toutes les conditions; la phosphoprotéine associée aux microdomaines riches en glycosphingolipides 1 et la coronine dans les conditions FBS seulement; l'homologue mitogène épithélial et le récepteur 1 de l'interleukine-1 dans les conditions CSFBS seulement; ainsi que l'interleukine-6 et la protéine de liaison au facteur de croissance insulinomimétique de type 5 dans les conditions NFBS seulement.

CONCLUSIONS : Le BPA n'a eu aucun effet à faible dose sur l'expression des gènes dans les FMVH, sans égard aux conditions liées au sérum. Les voies associées au contrôle du cycle cellulaire étaient les cibles principales de l'action du BPA à haute dose. D'autres processus cellulaires ont été touchés par le BPA de manière différente selon les conditions de sérum utilisées. Ces données fournissent des éléments d'information mécanistes pour certains effets développementaux du BPA observés chez les animaux dans des conditions expérimentales et pourraient contribuer l'évaluation des risques pour la santé liés au BPA chez l'humain.

3.01 Réponse de Santé Canada pour assurer la protection des Canadiens au pays et à l'étranger à la suite de l'accident de la centrale nucléaire de Fukushima-Daiichi au Japon

J.P. Auclair[1], B. Ahier et D. Nsengiyumva[1]

[1] Bureau de la radioprotection, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : À la suite du séisme et du tsunami qui ont frappé l'Est du Japon en mars 2011, des problèmes à la centrale nucléaire japonaise de Fukushima-Daiichi ont entraîné une défaillance du confinement de plusieurs réacteurs et la libération de matières radioactives. Pour appuyer la réponse du gouvernement du Canada à cet événement, Santé Canada a mis sur pied un groupe interministériel d'experts, en vertu du Plan fédéral en cas d'urgence nucléaire, et a mis à contribution ses réseaux de surveillance, son expertise en matière d'effets radiologiques, ses outils d'aide à la décision et ses produits d'information pour évaluer et gérer les risques, soutenir les décideurs et mettre en œuvre des mesures protectrices. Cette approche multidisciplinaire s'appuyant sur les connaissances scientifiques a joué un rôle crucial dans la formulation de recommandations de nature à assurer la protection des Canadiens au vivant au Canada et au Japon.

CONTEXTE : Après le séisme et le tsunami qui ont frappé l'Est du Japon en mars 2011 et la situation d'urgence qui s'est présentée simultanément à la centrale nucléaire de Fukushima-Daiichi, les autorités canadiennes ont dû relever le défi d'assurer la protection de plus de 10 000 Canadiens vivant au Japon. De plus, il fallait aussi agir pour répondre aux préoccupations concernant l'exposition à la contamination radioactive soulevées par les agents travaillant aux douanes, dans les ports et les établissements postaux, par les transporteurs aériens et les aéroports, et par les personnes voyageant entre l'Asie et le Canada et celles qui vivent au Canada, en particulier sur la côte ouest.

Si le Canada a élaboré et testé depuis déjà de nombreuses années des mesures de gestion des incidents nucléaires, cet événement constituait la première urgence nucléaire majeure depuis Tchernobyl ayant nécessité une réponse d'envergure et concertée de plusieurs ministères et ordres de gouvernement.

MÉTHODE : L'intervention en cas d'urgence nucléaire exige l'intégration et l'évaluation d'un large éventail de paramètres technologiques avant la prise de mesures appropriées pour réduire les risques. Parallèlement à la gestion de la catastrophe naturelle par le gouvernement, Santé Canada a réuni des scientifiques de différentes organisations fédérales clés en vertu du Plan fédéral en cas d'urgence nucléaire, auxquels il a donné le mandat d'effectuer une évaluation rapide et continue de la situation d'urgence nucléaire et de son évolution possible.

Le Bureau de la radioprotection de Santé Canada a par ailleurs mis sur pied des équipes chargées de la surveillance des rayonnements, de l'évaluation des effets radiologiques, des conseils en matière de santé, des communications et de l'assistance internationale. Les analyses et les recommandations de mesures de protection s'appuyaient sur le fonctionnement et l'évaluation de réseaux de surveillance du rayonnement spécialisés à l'échelle canadienne et mondiale, ainsi que sur les échanges avec leurs homologues à l'étranger.

RÉSULTATS : Une étroite collaboration entre les partenaires fédéraux clés, dont Santé Canada (radioprotection, surveillance du rayonnement), la Commission canadienne de la sûreté nucléaire (analyse des réacteurs), Environnement Canada (modélisation atmosphérique) et Ressources naturelles Canada (surveillance du rayonnement) a permis la prévision des conséquences radiologiques possibles de la situation tandis qu'elle évoluait et de surveiller et d'évaluer ses répercussions. À partir de ces activités, des recommandations

et des mises à jour quotidiennes concernant les mesures de protection appropriées ont été transmises aux décideurs pendant toute la durée de la situation d'urgence.

RÉPERCUSSIONS ET CONCLUSIONS : L'approche multidisciplinaire, scientifique et élaborée avec soin qui a été utilisée pour intervenir lors de la situation d'urgence de Fukushima a joué un rôle crucial dans la formulation de recommandations à point nommé pour la protection des Canadiens tant au Canada qu'au Japon. Les enseignements tirés à l'échelle nationale et internationale sont utilisés pour améliorer les mesures afférentes à la gestion des urgences nucléaires.

3.02 Utilisation d'un réseau mondial de surveillance des radionucléides transportés dans l'atmosphère et du Centre national de données (CND) de Santé Canada pour évaluer les risques et les incidences pour les Canadiens pendant l'accident du réacteur de Fukushima

I. Hoffman[1], W. Zhang[1], M. Bean[1], K. Ungar[1], J. Yi[1], N. Ek[2], R. D'Amours[2], D. Bensimon[2], R. Servranckx[2] et R. Hogue[2]

[1] Bureau de la radioprotection, Direction des sciences de l'environnement et de radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (ON).

[2] Centre météorologique canadien, Environnement Canada, Dorval (QC).

RÉSUMÉ : Un réseau mondial de 80 stations de surveillance de la radioactivité dans le cadre du TICEN peut-il contribuer à l'évaluation des risques des accidents nucléaires comme celui de Fukushima, dont les dangers directs s'étendent à au plus quelques dizaines à quelques centaines de kilomètres du lieu de l'accident? Oui, en utilisant un réseau scientifique hautement automatisé pour l'analyse et des modèles sophistiqués de transport atmosphérique, nous avons établi un lien entre les observations faites par les stations éloignées et les émissions de la centrale de Fukushima. Ce système a fourni des estimations indépendantes et exactes des rejets du réacteur de Fukushima, dans les 30 heures suivant l'accident initial. La double utilisation du CND TICEN pour les accidents est recommandée.

CONTEXTE : Un réseau mondial de 80 stations de surveillance de la radioactivité dans le cadre du TICEN peut-il contribuer à l'évaluation des risques des accidents nucléaires comme celui de Fukushima, dont les dangers directs s'étendent à au plus quelques dizaines à quelques centaines de kilomètres du lieu de l'accident? Oui, en utilisant un réseau scientifique hautement automatisé pour l'analyse et des modèles sophistiqués de transport atmosphérique, nous avons établi un lien entre les observations faites par les stations éloignées et les émissions du site source. À titre d'organisme de soutien scientifique au gouvernement du Canada afin d'assurer le respect du TICEN, Santé Canada a accès aux données brutes et aux produits analysés provenant d'un réseau mondial de 80 stations d'une capacité de détection inégalée. Ces stations sont exploitées pour surveiller la radioactivité dans l'atmosphère, sous forme d'aérosols et de gaz rares. Cette étude démontre la valeur de l'interprétation des données d'un réseau dont les stations sont séparées d'environ 2 000 km, pour évaluer les risques posés par l'environnement d'un réacteur couvrant une superficie beaucoup plus petite, pourvu que l'on puisse assimiler les données des stations et interpréter l'ampleur de la source dans les délais propres à une gestion de crise en cas d'accident.

MÉTHODE : Le CND canadien utilise un pipeline de traitement automatisé des données de spectroscopie gamma et un système de stockage sur bases de données mis au point de concert avec le STUK, l'autorité finlandaise de radioprotection (http://linssi.hut.fi/). Toutes les détections faites automatiques par les stations ont été analysées de manière interactive, avec des résultats pertinents pour les gaz rares. Ce système offre la possibilité unique d'exporter les rapports des résultats d'analyse et de partager pleinement les résultats entre bases de données. On a pu ainsi analyser 24 heures par jour, 7 jours par semaine, les nouveaux spectres à mesure qu'ils arrivaient, en partageant le travail avec les scientifiques du STUK. Ce mode opératoire a permis un contrôle important et à la volée des résultats avec les collègues du TICEN dans le monde entier. Les modèles de transport atmosphérique fournis par Environnement Canada ont permis d'estimer les rejets du réacteur d'après les observations des stations.

RÉSULTATS ET INCIDENCES : Ce système a fourni des estimations indépendantes et exactes des rejets du réacteur Fukushima dans les 30 heures suivant l'accident initial en utilisant la station TICEN de Takasaki à 200 km de Fukushima, et dans les 48 heures, la Commission canadienne de sûreté nucléaire a utilisé cette information pour déterminer le mode de défaillance du réacteur le plus réaliste et pour toutes les évaluations subséquentes

des risques dans l'environnement du réacteur. En moins d'une semaine, plusieurs autres sites TICEN ont confirmé l'ampleur des rejets du réacteur et le mode de défaillance, données toujours utilisées par les gestionnaires des mesures d'urgence au Canada. On a ainsi pu obtenir des preuves significatives de la défaillance des crayons combustibles et de la fusion partielle du cœur, ce qui a récemment été confirmé par les autorités japonaises.

CONCLUSION : En résumé, le réseau TICEN peut avoir une grande valeur dans la gestion des urgences nucléaires, pourvu que l'on possède un système d'analyse approprié et que l'on puisse collaborer efficacement avec une communauté d'experts. La double utilisation du CND de Santé Canada pour les accidents est recommandée.

3.03 Surveillance au Canada et à l’étranger par le Réseau de surveillance en poste fixe des rejets nucléaires dus à l’accident à la centrale de Fukushima

E. Korpach[1], I. Hoffman[1], R. Berg[1] et K. Ungar, PhD[1]

[1] Direction des sciences de l’environnement et de radioprotection, Programme de la sécurité des produits, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (ON)

RÉSUMÉ : Au cours des dernières années, Santé Canada a installé et exploité un Réseau de surveillance en poste fixe (SPF) comportant 75 détecteurs spectroscopiques au NaI(Tl) qui mesurent en temps réel les rayonnements présents dans l’air autour des centrales nucléaires canadiennes et à l’échelle régionale.

En réponse à la situation d’urgence nucléaire au Japon, Santé Canada a déployé plusieurs détecteurs supplémentaires pour compléter le réseau SPF dans l’Ouest canadien et à l’ambassade du Canada à Tokyo. Les niveaux de dose de rayonnement ont été suivis avec ces systèmes afin d’aider à la prise de décisions pendant l’urgence, et d’assurer la santé et la sécurité des Canadiens au pays et à l’étranger.

CONTEXTE : Santé Canada exploite un Réseau de surveillance en poste fixe (SPF) comportant 75 détecteurs spectroscopiques au NaI(Tl) qui mesurent en temps réel les rayonnements présents dans l’air autour des centrales nucléaires canadiennes et à l’échelle régionale. Ces détecteurs de rayonnement surveillent et signalent en temps réel les rayonnements présents dans l’air. Ils surveillent les émissions quotidiennes des centrales nucléaires et peuvent servir en cas d’urgence pour déterminer le débit de dose pour le public et évaluer les types de mesures d’urgence requises. Santé Canada a également élaboré un ensemble de détecteurs similaires qui peuvent être rapidement déployés, le cas échéant.

MÉTHODE : En mars 2011, une urgence est survenue à la centrale nucléaire de Fukushima au Japon, ce qui a activé le réseau mondial de surveillance radiologique. En réponse, Santé Canada a installé 8 détecteurs SPF additionnels dans l’Ouest canadien et 9 autres détecteurs rapidement déployables. Deux détecteurs ont aussi été envoyés à l’ambassade canadienne à Tokyo à la demande du MAECI pour assurer la protection des Canadiens à l’étranger et prendre des décisions et des mesures en ce sens.

RÉSULTATS : Des gaz atmosphériques rares (^{133}Xe) ont été mesurés et ces concentrations d’activité ont alimenté les modèles de transport atmosphérique d’Environnement Canada afin de déterminer la quantité de matières radioactives rejetées par la centrale de Fukushima. Des évaluations quotidiennes des débits de dose ont été réalisées et les résultats ont été publiés sur le site de Santé Canada. Des évaluations des doses dues à des isotopes spécifiques ont été réalisées pour s’assurer qu’il n’y avait aucun risque pour la santé des Canadiens.

Les résultats obtenus à Tokyo étaient rapportés quotidiennement à l’ambassade, ainsi qu’une évaluation des risques pour la santé. Dans le cadre du suivi en temps réel de la situation, on était prêt 24 heures par jour, 7 jours par semaine, à déclencher des alarmes si les niveaux dépassaient les directives de sécurité. Ce type de surveillance témoigne du degré de préparation de Santé Canada dans le cas d’une urgence radiologique en sol canadien.

CONCLUSION : Cette surveillance environnementale des débits de dose pour la population et la connaissance situationnelle accrue ont contribué à assurer la santé et la sécurité des Canadiens au pays et à l’étranger.

3.04 La surveillance radiologique au service du Plan fédéral en cas d'urgence nucléaire à la suite de l'accident nucléaire de Fukushima au Japon

J. Whyte, MSc[1], E. Pellerin, MSc[1], D. Sandles[1], S. Kiser[1], C. Mifflin[1] et K. Wright[1]

[1] Section de la surveillance nationale, Bureau de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le 11 mars 2011, le Japon a connu un important tremblement de terre suivi d'un tsunami et d'un accident à la centrale nucléaire de Fukushima. Aux termes du Plan fédéral en cas d'urgence nucléaire du Canada, on s'est tourné vers les réseaux de surveillance de la radioactivité environnementale de Santé Canada pour s'assurer que les retombées provenant du Japon ne présentaient aucun danger pour le Canada. La Section de la surveillance nationale a analysé de nombreux échantillons du Canada et des aliments importés du Japon au cours des semaines qui ont suivi l'accident, ce qui a permis d'assurer que les résidents du Canada n'étaient pas exposés à un risque significatif d'irradiation.

OBJECTIF : Déterminer si le risque radiologique pour la population canadienne entraîné par l'accident de la centrale nucléaire japonaise de Fukushima était très faible.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Nous avons analysé, par spectroscopie gamma avec germanium de haute pureté, les filtres d'échantillonneurs d'air à grand débit et des échantillons de précipitations provenant du Réseau canadien de surveillance radiologique. Nous avons également analysé par spectrométrie gamma des échantillons d'aliments provenant du Japon et des échantillons de lait produit en Colombie-Britannique. Les aliments importés du Japon ont été analysés grâce à la coopération entre l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA), qui a amassé les échantillons, la Direction des aliments de Santé Canada, qui a transformé les échantillons pour les rendre analysables, et la Section de la surveillance nationale (SSN) du Bureau de la radioprotection, qui a effectué les analyses par spectrométrie gamma. La SSN a communiqué les résultats à l'ACIA moins de 24 heures après avoir reçu les échantillons. Des échantillons obtenus par frottis sur les porte-conteneurs arrivant au Port de Vancouver ont également été analysés par spectroscopie gamma grâce à un effort de coopération entre l'Agence des services frontaliers du Canada, la Commission canadienne de sûreté nucléaire et le Bureau de la radioprotection.

RÉSULTATS : Les filtres à air des stations dans l'Ouest canadien ont été les premiers à révéler la présence de très faibles quantités de I-131, de Cs-134 et de Cs-137. Ces nucléides étaient présents à des concentrations inférieures à 6 mBq/m^3. Plusieurs centaines de filtres à air ont été analysés depuis mars. De plus, 180 échantillons d'aliments importés du Japon ont été analysés jusqu'à présent, et ils se sont révélés être sans danger. Nous avons analysé 34 échantillons de lait produits en Colombie-Britannique en avril, mai et juin pour en déterminer la radioactivité gamma et, dans quelques cas, pour tenter d'y déceler la présence de Sr-90; tous présentaient un niveau normal de radioactivité. De plus, nous avons découvert de faibles concentrations de I-131, Cs-134 et Cs-137 dans 39 échantillons obtenus par frottis sur les porte-conteneurs.

CONCLUSION : Les résultats de la surveillance radiologique ont servi à la prise de décisions fondées sur la science, à montrer que l'accident nucléaire de Fukushima ne posait aucun risque pour le Canada et que la coopération entre les agences peut faciliter le genre de surveillance requis par le Plan fédéral en cas d'urgence nucléaire.

3.05 Surveillance par la station de détection de radionucléides TICEN à Sidney (Canada) de la radioactivité des aérosols rejetés par l'accident nucléaire de Fukushima : conception et développement d'un nouvel échantillonneur d'aérosols à volume élevé

W. Zhang, PhD[1], M. Bean[1], M. Benotto[1], B. Ahier, PhD[1] et K. Ungar, PhD[1]

[1] Direction des sciences de l'environnement et de radioprotection, Programme de la sécurité des produits, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (ON)

RÉSUMÉ : Un échantillonneur d'aérosols à volume élevé, dénommé Grey Owl, a été conçu et développé au Bureau de la radioprotection (BRP) de Santé Canada. Sa conception s'appuie sur les principes suivants : faible coût d'exploitation, fiabilité de l'appareil et possibilité de l'utiliser en parallèle avec l'échantillonneur Snow White pour fournir quotidiennement des échantillons d'aérosols de référence pour les études radiologiques canadiennes. Plus récemment, on a mis au point le Grey Owl II pour fournir un débit d'air constant avec de faibles chutes de pression (~ 3 kPa pour un échantillonnage de jour) et des variations de moins de ± 1 % du débit à pleine échelle. Il consomme environ 1,5 kW d'énergie seulement pour un échantillonnage par filtre de plus de 22 000 m³ standard d'air, ce qui est 10 fois moindre que Snow White. L'échantillonneur installé à la station de surveillance de Sydney (C.-B.) a détecté les premiers isotopes radioactifs à atteindre le Canada après les rejets dus à l'accident de Fukushima.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION : Depuis 1998, Santé Canada contribue au Système de surveillance international (SSI) associé au régime de vérification supervisé par le Traité d'interdiction complète des essais nucléaires (TICEN). On avait estimé que la surveillance des radionucléides transportés dans l'atmosphère et provenant des essais d'armes nucléaires était le moyen le plus sûr pour assurer le respect du traité. À cette fin, on a mis en place un système de surveillance des radionucléides, composé d'un réseau de 80 stations de surveillance des radionucléides distribuées sur toute la planète. Dans le cadre du réseau mondial du TICEN, Santé Canada exploite quatre stations SSI homologuées de surveillance des particules : Sidney (C.-B.), Yellowknife (T.N.-O.), Resolute Bay (NU) et St John's (T.-N.-L.). Les stations sont équipées d'échantillonneurs d'aérosols Snow White produits par la société finlandaise Senya Oy. Les spectres gamma recueillis par ces stations sont transmis par liaisons de données sécurisées au Centre international de données (CID) à Vienne pour l'identification des radionucléides et l'analyse de l'activité. De plus, tous les filtres d'aérosols prélevés doivent être envoyés au CID pour constituer les archives historiques. Afin d'avoir un échantillonneur en parallèle à chaque station, pour répondre aux besoins canadiens en matière d'études radiologiques, un nouvel échantillonneur d'aérosols à volume élevé, dénommé Grey Owl, a été conçu et développé au BRP. On a installé un exemplaire de cet échantillonneur à toutes les stations TICEN canadiennes et à certaines stations du Réseau canadien de surveillance radiologique afin d'améliorer ses capacités de prélèvement d'aérosols.

PLAN / MÉTHODE/ DESCRIPTION : L'échantillonneur Grey Owl aspire l'air au travers de filtres d'environ 2 500 cm² à un débit d'environ 700 m³ par heure, avec un volume d'échantillon quotidien d'environ 16 000 m³. Ces échantillons de filtres sont expédiés au laboratoire du BRP à Ottawa, où on les analyse pour déterminer les radionucléides artificiels et naturels émettant un rayonnement gamma, à l'aide d'un détecteur au germanium de haute pureté.

PRODUITS/RÉSULTATS : Le 17 mars, sept jours après l'accident nucléaire de Fukushima, le nuage radioactif a traversé l'océan Pacifique et des traces de produits de fission ont été captées à la fois par les échantillonneurs Grey Owl et Snow White, à la station SSI canadienne de surveillance des particules à Sidney (C.-B.). Depuis la première analyse des résultats des données de surveillance, plusieurs radio-isotopes, dont ^{131}I, ^{132}I, ^{132}Te, ^{134}Cs, ^{136}Cs et ^{137}Cs, ont été détectés dans une plage de concentrations radioactives. On a modélisé par régression linéaire la relation entre les résultats de deux échantillonneurs. Les

résultats indiquent un très bon accord entre les deux systèmes de surveillance, avec un coefficient de corrélation (r2) de 0,993.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Les résultats démontrent une excellente corrélation linéaire entre les deux échantillonneurs, ce qui indique que l'appareil Grey Owl peut mesurer et contrôler avec exactitude les débits. Le coût opérationnel de l'échantillonneur Grey Owl est très faible : il consomme environ 1 kW seulement pour filtrer plus de 22 000 m³ standard d'air par jour au travers d'une surface de 2 500 cm², constituée d'un milieu filtrant à haut rendement et à faible chute de pression.

4.01 Pathogenèse des espèces du genre *Cronobacter* : adhésion à et franchissement de la barrière hématoencéphalique

K. Abdesselam[1,2], J.M. Farber[1,3] et F. Pagotto[1,3]

1 Division de la recherche, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

2 Faculté de médecine, Département de biochimie, microbiologie et immunologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

3 Service de référence pour la listériose au Canada, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les espèces du genre *Cronobacter* sont la source d'infections graves telles la méningite et l'entérite chez les nouveau-nés, le principal véhicule étant les préparations en poudre pour nourrissons contaminées. On ignore toujours quels facteurs jouent un rôle dans la pathogénicité de cet organisme et dans sa capacité de franchir la barrière hématoencéphalique. Nous avons identifié une nouvelle protéine qui pourrait jouer un rôle important dans la survie de l'organisme dans les milieux de l'industrie alimentaire.

OBJECTIF : Identifier les facteurs de virulence requis par les espèces du genre *Cronobacter* pour adhérer aux cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain, et déterminer si les souches de source clinique, alimentaire et environnementale diffèrent dans leur capacité de produire des biofilms.

MÉTHODES : Nous avons testé l'adhésion aux cellules de la barrière hématoencéphalique et l'invasion de ces cellules à l'aide d'un test modifié de protection à la gentamicine. Nous avons procédé par mutagenèse aléatoire en insérant des transposons dans des souches à potentiel élevé d'invasion et d'adhésion. Les souches HPB 3267 (potentiel le plus élevé d'invasion des cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain) et HPB 3404 (adhérence maximale aux cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain) sont utilisées à titre de témoins positifs. Nous comptons cribler la banque des mutants isogéniques afin d'identifier les facteurs de virulence intervenant dans la pathogénicité associée à la barrière hématoencéphalique. Nous effectuons en ce moment la caractérisation des biofilms associés à un ensemble de 30 souches différentes à l'aide du test de la concentration minimale d'éradication du biofilm.

RÉSULTATS : Le criblage d'une banque de transposons a révélé qu'un mutant isogénique de la souche HPB3231 avait perdu sa capacité d'adhérer aux cellules de la barrière hématoencéphalique. La récupération des transposons combinée au séquençage de l'ADN a révélé que le site d'insertion était situé à l'intérieur d'un gène codant la diguanylate cyclase (DGC). Un mutant isogénique de la souche 3787, un isolat alimentaire qui a réduit de manière statistiquement significative la capacité de production de biofilms, est en ce moment à l'étude. Il a été démontré que l'absence de la diguanylate cyclase dans la souche 3231 de *Cronobacter* due à l'insertion du transposon a un effet sur l'adhésion aux cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain.

CONCLUSION : Un rôle majeur de la DGC chez bon nombre de bactéries Gram négatif est de synthétiser le diguanylate cyclique (c-di-GMP). Le c-di-GMP est un second messager bactérien dont on sait qu'il régule la formation du biofilm, la motilité et la virulence ou d'autres aspects de la pathogénicité microbienne. À des concentrations élevées, le c-di-GMP stimule différentes fonctions associées aux biofilms telles que la formation de pili, d'autres adhésines et différents exopolysaccharides matriciels; en revanche, les faibles concentrations favorisent la motilité et la virulence. Pour obtenir une bonne adhésion à la barrière hématoencéphalique et la production d'un biofilm par les espèces du genre *Cronobacter*, le gène DGC doit être activé. Les observations faites dans cette étude pourraient aider à élucider les mécanismes de la pathogenèse de *Cronobacter* et conduire à l'élaboration de stratégies d'intervention visant à inactiver le gène DGC.

4.02 Analyses comparatives de l'expression génique de souches de *Campylobacter jejuni* d'origine clinique, environnementale et animale

G. Azzi[1,2], E.N. Taboada[3], J.M. Farber[2] et C.D. Carrillo[2]

[1] Département de biochimie, de microbiologie et d'immunologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
[2] Bureau des dangers microbiens, DGSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire (unité de Lethbridge), ASPC, Institut de recherches vétérinaires, Lethbridge (Alb.)

RÉSUMÉ : Au Canada, *Campylobacter jejuni* est la principale cause de diarrhée d'origine alimentaire. Nous avons analysé 70 souches d'origine clinique, environnementale et animale pour mieux comprendre leur aptitude à causer une maladie. Nous avons découvert que les souches issues de cas cliniques étaient plus susceptibles de posséder des propriétés liées à la propension à causer une maladie que les souches provenant de l'eau. Nos résultats seront utilisés pour la mise en évidence de marqueurs associés aux souches de *Campylobacter* les plus susceptibles de causer une maladie.

OBJECTIFS : L'analyse génomique comparative des souches de *Campylobacter* révèle une plasticité génomique qui permet de mieux comprendre l'évolution des caractères de virulence de cette bactérie. La survie dans différents milieux dépend du contenu en gènes et de l'adaptation de l'expression génique en réaction aux signaux environnementaux. Pour déterminer les gènes d'importance pour la virulence de la bactérie, nous avons effectué l'analyse du transcriptome des souches d'origine clinique, environnementale et animale.

PLAN : Nous avons sélectionné un sous-ensemble de 70 souches de *C. jejuni* (26 provenant de cas cliniques; 23, de l'eau; et 21, d'animaux) issues de prélèvements faits entre 2004 et 2007 dans l'ensemble du Canada. Nous avons effectué des essais pour évaluer la croissance, l'adhérence et l'envahissement, la mobilité et la formation de biofilm afin d'établir les propriétés phénotypiques de chaque souche. Nous avons comparé, à l'aide du test de Mann-Whitney, les résultats des essais obtenus pour les souches des différentes origines et pour les groupes de souches génétiquement reliées. Nous avons sélectionné un sous-ensemble de 10 souches dans chaque groupe et généré les profils de transcrits au moyen d'une biopuce à ADN pangénomique de *Campylobacter*.

RÉSULTATS : Nous avons observé un certain nombre de différences phénotypiques entre les souches de *C. jejuni* des différentes sources. Les groupes d'isolats provenant de l'eau présentaient des taux d'envahissement significativement plus bas que les groupes d'origines clinique et animale combinées ($P = 0,01$). Les souches cliniques se sont révélées plus adhérentes que les souches provenant de l'eau ($P = 0,05$). Le profil d'expression génique d'un sous-ensemble de ces souches a aussi révélé une expression différentielle significative dans les isolats d'origine clinique et animale par comparaison aux isolats environnementaux. Parmi ces différences, citons l'expression accrue des gènes associés à la virulence.

EFFETS/CONCLUSIONS : Nous avons utilisé les données phénotypiques et les profils de transcrits pour mettre en évidence la variabilité naturelle de l'expression génique différentielle entre les souches de *C. jejuni*. Nos analyses montrent que l'expression des propriétés pathogènes est plus faible dans les isolats provenant de l'eau que dans les isolats cliniques. La détermination de marqueurs génétiques et phénotypiques des souches de *C. jejuni* d'importance clinique sera essentielle à la mise en place d'une réglementation visant la détection et la maîtrise de ce microorganisme envahissant dans les aliments.

4.03 Détection de différentes souches de *Vibrio parahaemolyticus* provenant des estuaires canadiens : microévolution et dangers possibles

S.K. Banerjee, PhD[1], L. Bakouche et M. Farber, PhD[1]

[1] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : On retrouve en général dans les estuaires du monde entier divers types de bactéries, les variations régionales étant influencées par la température et la matière organique disponible. Ces paramètres environnementaux ont vraisemblablement des incidences sur les membres du genre *Vibrio*, qui s'accumulent à l'intérieur des coquillages filtreurs, des fruits de mer très appréciés. Ces bactéries s'adaptent et évoluent au gré des stimuli environnementaux. *V. parahaemolyticus* est une espèce de ce groupe importante sur le plan clinique que l'on a trouvée dans les mollusques provenant des estuaires canadiens, pouvant provoquer des maladies chez les consommateurs de fruits de mer crus ou partiellement cuits.

OBJECTIF : Surveiller la présence de *V. parahaemolyticus* dans les mollusques récoltés au Canada, en s'intéressant plus particulièrement aux biotypes/écotypes présentant un risque de pathogénicité pour l'humain.

MÉTHODES : On a prélevé des mollusques bivalves (palourdes, moules et huîtres), qui se nourrissent par filtration de plancton et de polluants organiques provenant des algues, dans les eaux côtières du Canada afin de déterminer si des organismes de l'espèce *V. parahaemolyticus* (Vp) étaient présents. Les échantillons de mollusques ont été prélevés dans différents sites de récolte situés dans les mêmes régions des côtes Est et Ouest du Canada, entre mai et octobre de chaque année, de 2002 à 2010. Pour isoler et caractériser les souches, on a eu recours à des procédés maison s'appuyant sur des techniques biochimiques et immunologiques standard ainsi que sur la réaction en chaîne de la polymérase (PCR).

RÉSULTATS : Sur les 360 échantillons de mollusques qui ont été analysés au cours de la période de 9 ans afin de déterminer s'ils étaient contaminés par Vp, 177 (49 %) se sont révélés positifs, ce qui donne un pourcentage d'isolats présumés de Vp de 58 % pour les 200 échantillons de la côte Ouest et de 39 % pour les 160 échantillons de la côte Est. Globalement, après avoir scindé l'étude en deux périodes d'analyse, une tendance claire s'est dégagée. Les souches de Vp soupçonnées d'être pathogènes étaient non détectables de 2002 à 2006 (P1), mais ont été isolées entre 2007 et 2010 (P2). En regroupant les souches des deux régions, on a constaté que l'ensemble des 75 souches de Vp isolées à partir de 157 échantillons donnaient un résultat négatif à l'égard de l'hémolysine directe thermostable codée par le gène *tdh* (durant la période P1). En revanche, parmi les 102 souches de Vp isolées à partir de 203 échantillons durant la période P2, 14 se sont révélées potentiellement pathogènes, montrant ainsi une diversité génétique significative.

CONCLUSION : Le réchauffement climatique et l'eutrophisation sont deux forces motrices qui pourraient altérer le risque de maladies liées à Vp dans les régions tempérées. L'émergence de certains traits observés chez Vp pourrait avoir pour rôle de maintenir cette espèce dans l'hémisphère Nord aux dépens de la microévolution. Toutefois, des études et des données probantes additionnelles sont nécessaires pour permettre de comprendre la signification réelle des résultats.

4.04 Guerre invisible dans le monde des microorganismes pathogènes d'origine alimentaire : une étude de cas sur les entérobactéries contre *Shigella* spp.

C.I. Bin Kingombe, PhD[1], M.-L. Cerqueira-Campos[1] et K. Tyler[1]

[1] Division de la recherche en microbiologie, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Alfred Nissle a démontré, en 1917, l'inhibition de *Shigella* par *E. coli* dans l'intestin humain. En 1925, André Gratia a été le premier à montrer l'antagonisme entre deux souches d'*E. coli* sur une gélose. En 1948, Halbert, travaillant sur le terrain dans le sud du Texas, aux États-Unis, a été le premier à établir la preuve de l'inhibition de *Shigella* par *E. coli* dans l'intestin humain et dans un milieu de culture. C'est en 1967 et 1968 que Hentges a démontré les mécanismes d'inhibition entre les coliformes et *Klebsiella* à l'égard de *Shigella*. La présence de la flore intestinale ci-dessus dans les échantillons alimentaires prélevés lors d'une éclosion explique pourquoi il est difficile d'isoler *Shigella* dans les aliments impliqués dans les éclosions. Même si la détection de *Shigella* par des méthodes moléculaires comme la PCR donne généralement des résultats positifs, dans les cas de poursuite en justice après une éclosion, une souche vivante de *Shigella* est toujours nécessaire. Par conséquent, la mise au point de méthodes de détection des cellules vivantes de *Shigella* demeure une priorité pour les microbiologistes alimentaires.

OBJECTIF : Il s'agissait de démontrer que l'inhibition de *Shigella* par la microflore d'origine alimentaire se traduit par des résultats faussement négatifs.

MÉTHODES : Dans la présente étude, nous avons utilisé le test antagoniste de CBK-Campos, une version simplifiée de celui de Halbert (1948). Premièrement, nous avons mis 94 souches d'*E. coli* en présence d'isolats cliniques de *Shigella sonnei* (les isolats HCSL-83 et HCS-103 du Health Canada *Shigella* Laboratory [laboratoire d'analyse de *Shigella* de Santé Canada]) impliqués dans des éclosions et en présence de quatre souches de référence de *Shigella* spp. (tableau 1). Deuxièmement, nous avons mis 63 souches alimentaires d'entérobactérie en présence des deux isolats cliniques (tableau 2). Troisièmement, nous avons évalué l'effet antagoniste des isolats positifs du tableau 2 contre 111 isolats d'entérobactérie de notre collection (tableau 3). Finalement, nous avons démontré l'effet inhibiteur d'une souche d'*E. coli* (Fd-18) isolée dans des échantillons de carottes lors d'une éclosion (tableau 2) sur l'isolat HCSL-103 au moyen des méthodes MFLP (Method for Food Laboratory Procedure)-25 (isolement) et MFLP-26 (PCR).

RÉSULTATS : Une proportion de 56 % (53/94) et de 62 % (58/94) des souches d'*E. coli* ont inhibé les isolats HCSL-103 et HCSL-83 de *S. sonnei*, respectivement. Les souches de référence de *Shigella* spp. ont été inhibées à 57 % pour *S. sonnei*, à 38 % pour *S. flexneri*, à 6 % pour *S. boydii* et à 0 % pour *S. dysenteriae* (tableau 1). Sur les 63 souches alimentaires d'entérobactérie, 37 % (23/63) ont inhibé l'isolat HCSL-83 de *S. sonnei* à 37 °C et 29 % (18/63) l'ont fait à 42 °C en présence de CO_2 à 5 %. Aussi, 38 % (24/63) des souches alimentaires d'entérobactéries ont réussi à inhiber l'isolat HCSL-103 à 37 °C, mais seulement 30 % (19/63) ont inhibé cet isolat à 42 °C en présence de CO_2 à 5 %. L'incubation à 42 °C en présence de CO_2 à 5 % révèle un effet sélectif contre *Acinetobacter* spp., *Hafnia alvei* et *Pantoae* spp. (tableau 1). *P. aeruginosa* isolé des épinards a été la bactérie la plus inhibitrice des entérobactériacées (92 %, 102/111). La culture effectuée suivant la méthode MFLP-25 a donné un résultat négatif; aucune colonie de *Shigella* n'a pu être isolée des carottes enrichies, mais la méthode MFLP-26 (PCR) a donné un résultat positif (figure 1). Le test CBK-Campos a montré qu'*E. coli* (Fd-18) inhibait l'isolat HCSL-103 de *S. sonnei* (figure 1).

CONCLUSIONS : Nous démontrons pour la première fois les effets qu'ont certaines bactéries de la microflore sur la détection de microorganismes pathogènes d'origine alimentaire. Comme il n'y a pas actuellement de milieu de culture sélectif approprié pour *Shigella*, nous recommandons fortement l'utilisation de la méthode PCR (ex. MFLP-26) et du test antagoniste de CBK-Campos pour établir la preuve de la présence de bactéries antagonistes dans les échantillons alimentaires concernés.

4.05 Effets de l'exposition à long terme à la mycotoxine fumonisine B1 (FB1) sur les souris de type sauvage et les souris transgéniques prédisposées au cancer

G. Bondy[1], R. Mehta[1], D. Caldwell[1], L. Coady[1], C. Armstrong[1], M. Savard[2], J.D. Miller[3], N. Zitomer[4] et R. Riley[4]

[1] Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Centre de recherches de l'Est sur les céréales et les oléagineux, Agriculture et Agroalimentaire Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Collège des sciences naturelles, Université Carleton, Ottawa (Ont.)
[4] Toxicology and Mycotoxin Research Unit, USDA-ARS, C.P. 5677, Athens, Géorgie

RÉSUMÉ : On a créé des souris transgéniques pour améliorer les études animales visant à déterminer si un produit chimique est cancérogène. La souris p53+/- (TG) a été conçue de manière à être plus prédisposée au cancer que son homologue de type sauvage (TS). On se sert de cette souris pour prédire et étudier la cancérogénicité des toxines naturelles produites par les moisissures qui poussent sur les plantes cultivées. La mycotoxine FB1 a causé des tumeurs et des lésions hépatiques chez les souris TG et TS. Dans l'ensemble, les effets de la FB1 étaient légèrement plus prononcés chez les souris TG que chez les souris TS. Notre étude : 1) facilitera la prise de décisions concernant l'utilisation future des souris TG et 2) fournira des données sur la toxicité chronique de la FB1.

OBJECTIFS : Il s'agissait de comparer les souris TG et les souris TS et d'obtenir des données sur la toxicité chronique de la mycotoxine FB1.

MÉTHODES : Des souris TG mâles hétérozygotes pour le gène suppresseur de tumeur p53 et des souris TS correspondantes homozygotes pour le gène p53 ont été exposées à la FB1 pendant 26 semaines à des doses de 0, 5, 50 ou 150 mg/kg ajoutées à leur ration. Le poids et la consommation de nourriture des souris ont été surveillés tout au long de la période d'exposition. Les changements dans les paramètres toxicologiques et biochimiques ont été évalués dans le sang et les tissus après l'autopsie.

RÉSULTATS : Le gain pondéral était plus bas chez les souris TG exposées à des doses élevées que chez les souris TG témoins; aucun changement n'a été observé dans le gain pondéral chez les souris TS. Le nombre de leucocytes et la concentration d'immunoglobulines plasmatiques étaient élevés chez les souris TS et TG, ce qui révèle une modification des réactions immunitaires. Les lésions hépatiques prolifératives étaient plus graves et l'apoptose était plus importante chez les souris TS et les souris TG. Des adénomes et des cholangiomes hépatiques ont été observés avec la dose la plus forte, avec un nombre égal de tumeurs chez les souris TS et les souris TG. On sait que la FB1 perturbe le métabolisme des sphingolipides en inhibant la céramide synthase, ce qui se traduit par une augmentation de la concentration de sphinganine et de sphinganine-1-phosphate dans le foie et les reins. Ces analytes étaient présents en quantité significativement plus élevée chez les souris TS et les souris TG. De plus, une nouvelle classe de métabolites de sphingolipides bioactifs a été mise en évidence et ces derniers se sont révélés augmentés tant chez les souris TS que chez les souris TG en raison de l'exposition à la FB1.

CONCLUSIONS : La FB1 a été hépatocancérogène pour les souris TG et les souris TS. Les effets de la FB1 sur les souris TG étaient plus importants, mais la différence entre les souris TS et TG était faible. Les résultats de notre étude contribueront à l'ensemble des données disponibles sur la sensibilité des souris TG p53+/- en vue des études sur la cancérogénicité. En outre, les données de notre étude ont été utilisées par le Comité mixte d'experts sur les additifs alimentaires de l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture et de l'Organisation mondiale de la santé (JECFA) pour appuyer l'évaluation toxicologique de la FB1.

4.06 Optimisation et validation d'un bioessai intégré *in vitro* pour le criblage des nanomatériaux selon leur toxicité

D. Breznan[1], D. Das[2], C. MacKinnon-Roy[1], J. Crispo[1], P. Kumarathasan[2] et R. Vincent[1]

[1] Laboratoire de toxicologie de l'inhalation, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire de biochimie analytique et de protéomique, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Nous avons évalué une plate-forme d'essai faisant appel à la culture de cellules pour le criblage des nanomatériaux. La disponibilité de petites quantités de nanoparticules à surface modifiée limite le nombre d'essais pouvant être effectués. Les nanomatériaux possèdent des propriétés physico-chimiques uniques qui peuvent provoquer des interférences avec les essais et empêcher l'interprétation correcte des résultats. Nous avons combiné plusieurs critères d'évaluation à l'intérieur d'un seul essai d'exposition et nous avons démontré qu'il est possible d'adapter cet essai pour éliminer ou réduire les interférences imputables aux matériaux. La plate-forme fait appel à la robotique pour permettre l'analyse des nanomatériaux constituant une préoccupation réglementaire pour Santé Canada et dans le cadre d'une initiative internationale de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

CONTEXTE : Si les nanomatériaux possèdent des propriétés structurales et chimiques uniques et sont susceptibles d'offrir d'importants avantages sur le plan sociétal, il n'en demeure pas moins nécessaire d'évaluer leurs répercussions possibles sur la santé et l'environnement. Dans le monde entier, des efforts et des ressources considérables ont été consacrés à l'étude de la sûreté des nanomatériaux. Toutefois, en raison des propriétés uniques de ces matériaux, des difficultés se sont posées lors de l'utilisation de certains bioessais existants pour évaluer leur toxicité.

MÉTHODES : On a exposé pendant 24 h des cellules épithéliales pulmonaires A549 et des macrophages J774A.1 à des suspensions de nanomatériaux et de matériaux de référence (nanotubes de carbone, SiO_2, TiO_2) à différentes doses dans des plaques de culture de 96 puits. On a mesuré plusieurs paramètres, dont la fonction mitochondriale (Cell-Titer Blue), la prolifération cellulaire (incorporation de BrdU), le métabolisme énergétique (taux d'ATP) et les lésions des membranes cellulaires (libération de LDH). Les essais font appel à des substances possédant des propriétés chimiques distinctes et utilisent un large éventail de méthodes de détection et de quantification (absorbance, fluorescence et luminescence).

RÉSULTATS : On a mesuré la fuite de la LDH cytoplasmique par colorimétrie dans le surnageant après 24 h, après clarification par centrifugation pour éliminer toutes les matières particulaires. On a ensuite ajouté du Cell-Titer Blue pour évaluer le potentiel d'oxydoréduction cellulaire. Les nanotubes de carbone ont empêché la lecture directe de la fluorescence par extinction. On a résolu ce problème en transférant une aliquote du surnageant de culture cellulaire à t_{0h} et t_{2h} dans des plaques de lecture et en les centrifugeant avant la mesure de la fluorescence. On a ensuite lysé les cellules à l'aide de Triton X-100 dilué dans une solution saline additionnée de magnésium afin de préserver l'intégrité des protéines et de l'ARNm (pour les analyses protéomiques et génomiques) et la stabilité des activités enzymatiques (p. ex. LDH). Pour assurer la stabilité de l'ATP, on a transféré une aliquote du lysat directement dans le mélange réactionnel contenant la luciférase (la luminescence est stable pendant 4 h). Tous les critères d'évaluation pouvaient être facilement modifiés par une simple élimination des nanomatériaux par centrifugation avant les analyses.

CONCLUSION : La plate-forme est déployée pour permettre l'analyse des nanomatériaux constituant une préoccupation réglementaire pour Santé Canada et dans le cadre d'une initiative internationale de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

4.07 *Campylobacter* spp. dans les sources d'eau de milieux agricoles dans l'Est de l'Ontario, Canada

C. Carrillo, PhD[1], R. Kenwell[1], S. Mohajer[2], R. Maal-Bared, PhD[3], R. Lowman, DVM[3], and E. Taboada, PhD[4]

[1] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Agence canadienne d'inspection des aliments, Ottawa (Ont.)
[3] CRME, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)
[4] Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, ASPC, Lethbridge (Alb.)

RÉSUMÉ : Chaque année, environ 1 % de la population souffre de gastro-entérite due à *Campylobacter*, principalement après avoir consommé de la volaille, mais aussi d'autres aliments (p. ex. viandes, lait cru, eau). Nous avons analysé des échantillons d'eau prélevés dans des zones rurales près de fermes avicoles et avons découvert que l'eau était contaminée durant toute l'année. Des mesures d'intervention visant à empêcher l'exposition de la volaille aux sources d'eau sur les fermes pourraient réduire la contamination des poulets à frire par cet organisme.

CONTEXTE/OBJECTIFS : L'exposition à des produits de volaille contaminés est probablement responsable d'une grande partie des cas canadiens de gastro-entérite due à *Campylobacter*. Cette bactérie commensale est souvent présente chez la volaille de ferme, et les études indiquent que les sources d'eau près des poulaillers peuvent abriter la bactérie qui colonise les bandes. L'objectif de la présente étude était d'examiner la contamination des sources d'eau sur les fermes avec *Campylobacter* spp.

PLAN : Pour déterminer les teneurs en *Campylobacter* des sources d'eau naturelles en milieu agricole et étudier comment cet organisme exigeant survit dans cette niche, nous avons recueilli de l'eau, des sédiments et des biofilms dans quatre sites le long d'un fossé près d'une ferme agricole, d'une exploitation bovine et de deux fermes avicoles (à North Lancaster, en Ontario). Des échantillons ont été prélevés à tous les mois pendant un an (juillet 2009 à juin 2010) et *Campylobacter* spp. a été isolé, quantifié par la méthode du nombre le plus probable (NPP), amplifié par la PCR multiplex (PCRm) et typé par la cartographie génomique comparée (CGC).

RÉSULTATS : *C. jejuni* a été détecté dans tous les échantillons d'eau prélevés durant l'année, à des concentrations comprises entre 0,003 et 4,6 UFC/ml, et les concentrations les plus élevées ont été observées durant l'été et l'automne, où les températures sont plus chaudes. Durant les mois d'hiver, lorsque la température de l'eau était de 0 °C, les concentrations étaient moins élevées, mais *C. jejuni* a été détecté dans tous les échantillons. Aucun *C. coli* ou *C. lari* n'a été isolé dans les échantillons, et la PCRm effectuée directement sur les bouillons d'enrichissement a confirmé que ces espèces n'étaient pas présentes dans les échantillons prélevés. Le typage par CGC des souches isolées a identifié un petit nombre de génotypes persistants dans l'eau durant toute l'année.

CONCLUSIONS : *Campylobacter* est hautement prévalent dans les sources d'eau naturelles des milieux agricoles, même dans des conditions normalement nuisibles à l'organisme (températures élevées, teneur élevée en oxygène). Les eaux libres près des poulaillers peuvent agir de réservoir pour *Campylobacter* dans les fermes avicoles. Les résultats de ces travaux guideront l'élaboration d'interventions pour prévenir la colonisation des volailles de ferme par *Campylobacter*.

4.08 Évaluation du risque pour la santé humaine des nanomatériaux : comprendre les scénarios d'exposition pertinents tout au long du cycle de vie des produits de consommation améliorés par l'ajout de nanomatériaux : l'étude du cas de la nanosilice

M. Hill[1], L. Chen[1], A. Afghan[1] et S. Bernatchez[1]

[1] Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, DSM, DGSESC, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les progrès réalisés dans le domaine des nanotechnologies ont permis la commercialisation de nombreux produits de consommation améliorés par l'ajout de nanomatériaux, ce qui a donné lieu à l'élaboration de nouvelles applications et à l'amélioration du rendement et de la durabilité des produits existants. En particulier, on utilise de plus en plus les nanomatériaux à titre d'additifs dans les polymères entrant dans la composition d'emballages alimentaires, de textiles, de peintures et de revêtements, du ciment, de matériaux de construction, d'articles de sport et de produits d'hygiène personnelle. En l'absence d'information sur les effets toxicologiques propres aux nanomatériaux, il est impératif de déterminer quelles sont les voies d'exposition pertinentes durant le cycle de vie des produits, afin de réduire les risques pour la santé. Par le biais d'une étude de cas portant sur la nanosilice, nous allons déterminer quelles sont les voies d'exposition critiques pour différentes applications dans le domaine des produits de consommation à tous les stades de leur cycle de vie et évaluer des scénarios d'exposition réalistes. On recensera les lacunes sur le plan des données et les possibilités de recherches et de collaborations.

OBJECTIF : Élaborer une approche intégrée pour l'évaluation et la gestion des nanomatériaux présents dans les produits de consommation tout au long de leur cycle de vie afin de protéger la santé humaine et l'environnement des effets néfastes possibles des nanoparticules.

PLAN : On a effectué une revue de la littérature tant scientifique que réglementaire sur la nanosilice afin de répertorier les pratiques actuelles en matière de fabrication, d'usage et d'élimination, les connaissances actuelles sur la libération de nanoparticules par les matériaux nanocomposites selon différents scénarios, et les méthodologies disponibles pour la détection, la quantification et la caractérisation des substances libérées. On a effectué une analyse de cycle de vie d'applications représentatives de l'incorporation de la nanosilice aux produits de consommation et on a recensé les voies d'exposition critiques et les lacunes en matière d'information devant être comblées pour pouvoir estimer l'exposition. On a mis en lumière et classé par ordre de priorité les besoins en matière de recherche.

RÉSULTATS : D'après l'information disponible, les nanoparticules de silice incorporées à une matrice polymérique ont le potentiel de migrer au sein de la matrice et d'être libérées à l'extérieur des produits. Les connaissances scientifiques sur la libération des nanoparticules hors des produits de consommation et des matériaux nanocomposites sont encore très limitées, mais on retrouve parmi les mécanismes possibles qui ont été répertoriés la lixiviation, la migration, l'abrasion, l'usure et la dégradation des polymères. Les sources de libération des particules pourraient être notamment le sablage, le lavage, la transpiration et l'incinération. Le degré de libération des nanoparticules varierait en fonction des caractéristiques de la matrice polymérique, des propriétés physico-chimiques du nanomatériau, des interactions entre le nanomatériau et la matrice et les propriétés du milieu dans lequel elles sont libérées. Par conséquent, l'analyse durant tout le cycle de vie doit être effectuée pour chaque application et pour chaque matrice polymère-nanomatériau.

CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Cette analyse préliminaire a permis de mettre en lumière de nombreuses lacunes en matière de données à tous les stades du cycle de vie des produits de consommation améliorés par l'ajout de nanomatériaux. Les besoins en matière de recherche ont été recensés et on a commencé à

tisser des partenariats en vue d'élaborer une méthodologie normalisée pour la caractérisation et la quantification des nanoparticules libérées. Il faudrait recueillir et analyser les données sur la disponibilité des nanomatériaux sur le marché canadien. Il s'agit d'une information cruciale pour permettre de déterminer les sources d'exposition humaine aux nanomatériaux pouvant être utilisée dans l'évaluation du risque pour la santé associé aux nouvelles substances.

4.09 Les défis de l'interprétation des données expérimentales sur la caractérisation de certains microorganismes de la Liste intérieure des substances (LIS) à l'ère de la bio-informatique

G. Coleman[1], A.F. Tayabali[1] et V. Seligy[1]

[1] Laboratoire de biotechnologie, Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'un des mandats de Santé Canada est d'évaluer si une substance est effectivement ou potentiellement toxique au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE). Dans notre laboratoire, nous mettons au point et évaluons des tests de toxicité à cette fin et utilisons comme substances d'essai les bactéries figurant dans la LIS de la LCPE. Ces bactéries jouent des rôles importants dans l'industrie, en recherche et en médecine. Durant nos recherches, nous avons observé que certaines souches produisaient des colonies différentes d'un test microbiologique à l'autre. Selon nos observations de suivi, le fait de partir d'une seule colonie avant l'expérimentation peut produire des données contradictoires.

OBJECTIF : Comparer, par rapport à deux lignées cellulaires de mammifère, des variants distincts sur le plan de la morphologie des colonies obtenus à partir de cultures microbiennes d'amorçage, par des essais mesurant la résistance aux antibiotiques, la morphologie des colonies, la composition en acides gras, les milieux sélectifs et différentiels, l'activité hémolytique, l'examen au microscope et la cytotoxicité.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Des lots achetés dans le commerce de plusieurs espèces et souches du genre *Bacillus* ont été amplifiés en conditions stériles dans du bouillon trypticase soja (BTS) sous un gradient d'oxygène à la température de la pièce jusqu'à ce qu'une croissance importante soit visible. Les cultures bactériennes ont été fractionnées en aliquotes et conservées à –20 °C dans 20 % de glycérol. Ensuite, les cultures ont été étalées sur des plaques de gélose contenant du TSB et du sang de mouton pour obtenir des isolats de colonies distinctes. Les colonies visuellement distinctes ont été isolées et remises en culture dans les conditions susmentionnées. Pour déterminer l'identité taxonomique des isolats, on a procédé à un criblage à l'aide du système d'identification microbienne Sherlock™. On a également utilisé divers lots de production pour valider la reproductibilité de la méthode et écarter toute possibilité de contamination. Les isolats ont fait l'objet d'un examen plus poussé faisant appel à différents essais et techniques microbiologiques ayant fait leurs preuves.

RÉSULTATS : La comparaison d'isolats bactériens distincts obtenus à partir de cultures d'amorçage provenant d'une banque de cultures a révélé que certaines colonies possédaient des propriétés morphologiques, biochimiques et physiologiques uniques. Ces propriétés ressortaient de manière particulièrement marquée lors de la culture de souches d'espèces étroitement apparentées telles que *Bacillus amyloliquefaciens*, *B. licheniformis* et *B. subtilis*. Les signatures morphologiques des colonies étaient complexes et pourraient représenter non pas un variant distinct, mais plutôt la résultante de plusieurs variants se développant au sein d'une même colonie.

CONCLUSION : Les cultures amplifiées à partir de certaines cultures d'amorçage provenant de banques de cultures sont complexes et peuvent produire des variants de colonies possédant des caractéristiques morphologiques, biochimiques et physiologiques différentes de manière stable et reproductible. L'observation a des retombées pour les cultures amplifiées à partir d'isolats de colonies distinctes, une technique couramment utilisée en recherche génomique, microbiologique et taxonomique. L'hétérogénéité de la complexité des souches n'est pas observée lorsqu'on choisit un seul isolat/variant pour l'amplification et l'analyse. Cela pourrait donner lieu à la transmission de données ambiguës ou contradictoires aux banques de cultures microbiennes ou aux bases de données accessibles au public.

4.10 Méthode de cytométrie de flux pour l'identification et l'évaluation de la viabilité de *Giardia* et de *Cryptosporidium*

A. Cooper[1,2], B. Dixon[1], E. Chomyshyn[3], L. Parrington[1], K. Mattison[1] et C. Carrillo[1]

[1] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

[2] Département de microbiologie, d'immunologie et de biochimie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

[3] Bureau d'innocuité des produits chimiques, Division des services scientifiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Jusqu'à un quart des maladies gastro-intestinales déclarées au Canada sont associées à une infection par les parasites d'origine hydrique et alimentaire *Giardia* et *Cryptosporidium*. Comme ces organismes ne peuvent être amplifiés en laboratoire, il faut recourir à des méthodes de numération au microscope, qui prennent du temps et dont l'interprétation nécessite une certaine expertise. Nous avons mis au point une méthode de cytométrie de flux permettant la détection rapide et précise des kystes de *Giardia* et des ookystes de *Cryptosporidium* vivants. Cette méthode permettra d'analyser avec précision un grand nombre d'échantillons à l'intérieur d'une période beaucoup plus courte.

OBJECTIFS : Les méthodes actuelles de détection des ookystes de *Cryptosporidium* et des kystes de *Giardia* s'appuient sur l'examen au microscope des échantillons. L'analyse microscopique est de portée limitée, car on ne peut examiner simultanément qu'un petit nombre de cellules dans un volume réduit. La cytométrie de flux est une méthode rapide et efficace de quantification de particules dans des volumes importants d'échantillons. Cette technologie a été employée précédemment pour la détection de *Cryptosporidium* et de *Giardia* dans des échantillons d'eau. L'objet de cette étude était de mettre au point une méthode rapide de numération et d'évaluation de la viabilité des ookystes et des kystes dans des échantillons de fumier.

MÉTHODES : On a comparé les colorants d'évaluation de la viabilité SytoX (colorant rouge de cellules mortes), iodure de propidium (IP) et DAPI, en conjonction avec différents fluorochromes liés à des anticorps monoclonaux (FITC, R-phycoérythrine, ALexa647) à plusieurs concentrations et durées d'incubation (à 37 °C). Les échantillons ont été analysés à l'aide d'un cytomètre de flux BD LSRFortessa équipé de trois lasers. Les ookystes et les kystes ont été extraits par flottaison à partir des échantillons de fumier dopés et ont été analysés par cytométrie de flux avec les paramètres établis lors des expériences préliminaires.

RÉSULTATS : La combinaison d'anticorps monoclonaux conjugués à la R-phycoérythrine et au FITC pour *Cryptosporidium* et *Giardia* (respectivement) et de colorant SytoX rouge de cellules mortes pour déterminer la viabilité a donné des résultats précis présentant un recouvrement spectral moindre comparativement à l'IP et Alexa647. L'utilisation d'anticorps conjugués à Alexa647 a engendré une agglutination d'ookystes, ce qui a faussé les événements et nécessité des changements de paramétrage des fenêtres. Cette méthode de cytométrie de flux est plus intéressante que les anciennes méthodes reposant sur l'examen au microscope et permet un échantillonnage de volumes plus élevés dans un intervalle de temps plus court. L'utilisation du colorant SytoX rouge de cellules mortes au lieu de l'IP est intéressante pour les recherches futures, car le SytoX produit un recouvrement spectral minime et cette série de colorants cellulaires imperméants est disponible en plusieurs couleurs, ce qui permet d'utiliser différentes combinaisons laser-fluorochrome.

CONCLUSION : L'identification et la détermination de la viabilité de *Cryptosporidium* et de *Giardia* par cytométrie de flux permettent une identification et une quantification rapides, sensibles et précises de ces parasites dans les échantillons de fumier. L'utilisation possible de cette méthode avec d'autres échantillons environnementaux et alimentaires fera l'objet d'une évaluation.

4.11 Établissement d'une capacité d'intervention rapide reposant sur une nouvelle plateforme microfluidique de détection des pathogènes d'origine alimentaire

N. Corneau[1], C. Luebbert[1], M. Duplessis[1], K. St-Pierre[1], S. Bidawid[1], J.M. Farber[1], K. Morton[2], X. Dai Hoa[2], L. Clime[2] et T. Veres[2]

[1] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Groupe Nanomatériaux fonctionnels, Institut des matériaux industriels, Conseil national de recherches du Canada, Boucherville (Qc)

RÉSUMÉ : L'éclosion de listériose qui s'est produite à l'échelle nationale au Canada en 2008 est une parfaite illustration du fait que les pathogènes d'origine alimentaire constituent une menace constante. Les méthodes actuelles de détection des bactéries pathogènes dans les aliments sont longues à réaliser parce qu'elles sont fondées sur la culture des microorganismes. Les méthodes classiques peuvent, par exemple, nécessiter jusqu'à 10 jours pour la détection de *Listeria monocytogenes*. Nous travaillons à mettre au point des technologies microfluidiques permettant d'améliorer l'efficacité de la détection des pathogènes d'origine alimentaire. Les plateformes mises au point dans le cadre du présent projet permettront d'utiliser un système comprenant un appareil de préparation d'échantillon sensible, capable de séparer les pathogènes des débris d'aliments, une plateforme de capture et une composante d'identification moléculaire pour la détection rapide des pathogènes viables d'origine alimentaire.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Les percées récentes des technologies microfluidiques montrent que les méthodes classiques et moléculaires peuvent être combinées pour offrir des outils rapides et portables de détection des bactéries pathogènes. Le présent projet vise à intégrer, sur une plateforme de laboratoire sur puce, la préparation d'échantillons permettant le prélèvement et l'isolement des bactéries pathogènes viables ainsi qu'une caractérisation moléculaire en quelques heures.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous travaillons à la mise au point, à l'intégration et à la validation d'une plateforme microfluidique haut débit sans blocage (séparateur à inertie) pour la détection rapide de *L. monocytogenes* dans les débris d'aliments afin d'accélérer les analyses d'aliments et d'en améliorer la sensibilité et la spécificité. On applique une méthode hydrodynamique pour la séparation des pathogènes des débris d'aliments par une filtration haut débit dans des canaux microfluidiques. Le filtrat pénètre ensuite dans une unité de filtration fine constituée d'un réseau d'obstacles (*bump array*) qui sert à purifier davantage les pathogènes et les concentrer dans un volume de quelques centaines de microlitres. La puce de capture et de culture (*C-Chip*) permet ensuite la capture rapide de la cible à sa sortie de l'unité de préparation d'échantillon. La capture est suivie par la culture sur la puce, après quoi un échantillon est déposé sur une gélose d'analyses de laboratoire approfondies. On a recours à la lyse *in situ* pour l'identification moléculaire par PCR multiplex.

PRODUITS/RÉSULTATS : Le principe de séparation à inertie de la biopuce permet d'isoler avec succès *L. monocytogenes* présent dans les particules de bœuf haché ≥ 8 µm. Nous avons produit des prototypes de réseau d'obstacles que nous avons mis à l'essai avec des bactéries *Listeria* et qui nous ont permis d'effectuer une filtration de l'ordre de 3 µm. Cette plateforme de préparation d'échantillon innovante est capable de traiter rapidement et efficacement d'importantes quantités d'aliments (10 mL en 15 min). Nous avons mis à l'essai la puce de capture et de culture dans différentes conditions de chimie de surface ainsi qu'avec différents débits et différentes tailles d'obstacles de manière à améliorer la capture de *L. monocytogenes.* Jusqu'à présent, les plateformes de capture-culture ont montré une bonne sensibilité (100 UFC dans un tampon phosphate salin [PBS] et dans le bœuf haché) et ont soutenu la croissance bactérienne. Il est possible de détecter en 24 heures les aliments présentant une faible concentration de bactéries par la mise en culture sur puce et la caractérisation moléculaire.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS : Les plateformes microfluidiques fourniraient à l'ACIA et aux organismes de réglementation un outil de diagnostic rapide aux fins de dépistage.

4.12 Prise en compte des avantages et des risques pour l'intégration de la pharmacologie de l'innocuité dans les stratégies d'essais de toxicité

A.G. Craan, PhD[1], S. Semalulu, PhD[1], D. Wang, BSc[2] et D. Vu, PhD[1]

[1] Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés, Direction des produits de santé commercialisés, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Faculté des Sciences, Université Queens, Kingston (Ont.)

RÉSUMÉ : Les études de pharmacologie de l'innocuité (PI) visent à déterminer comment les organes vitaux, p. ex. ceux du système nerveux central, du système cardiovasculaire ou de l'appareil respiratoire, réagissent aux médicaments, et à déceler les effets indésirables possibles. Les experts en PI effectuent une batterie de tests indépendants sur des animaux conscients, tout en faisant un usage optimal des techniques non effractives, qui visent les structures et les fonctions vitales. La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a publié les directives M3(R2), S6(R1), S7A et S7B qui saluent l'intégration de la PI dans les lignes directrices sur les essais de toxicité (ET) non cliniques. Les toxicologues de laboratoire sont toutefois réticents à cette proposition originale de l'industrie (proposition de PI).

OBJECTIFS : Évaluer les avantages et les inconvénients de la planification et de la réalisation d'essais de PI valables dans le même contexte/programme que les essais de toxicité (ET) et dans le cadre des lignes directrices traditionnelles sur les ET.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : On a comparé les stratégies d'essai actuelles et les scénarios de la proposition de PI en s'appuyant sur les expériences postcommercialisation, p. ex. en ce qui concerne les AINS et les inhibiteurs du TNFα, ainsi que sur la littérature scientifique et réglementaire recensée, y compris les documents suivants : 1) Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de toxicité; 2) directives de l'ICH; 3) les documents d'orientation destinés à l'industrie émanant de différents organismes sur les études non cliniques, et les plans de gestion des risques et de pharmacovigilance de Santé Canada, de la Food and Drug Administration des États-Unis et de l'Agence européenne des médicaments.

RÉSULTATS : Aux termes de la proposition de PI, les données pharmacologiques sur l'innocuité sont obtenues chez les mêmes animaux que ceux qui sont utilisés pour recueillir les données pharmacodynamiques, toxicologiques et toxicocinétiques. On réduit ainsi la quantité de travail en laboratoire tout en optimisant l'usage des animaux, on maximise l'identification des dangers et on facilite l'obtention de l'approbation réglementaire et le passage aux essais cliniques en produisant les données probantes nécessaires pour protéger les participants recrutés dans les premiers essais cliniques d'un médicament chez l'humain. Au contraire, l'intégration de la PI aux ET brise la séquence des essais tels qu'ils ont été normalisés dans les lignes directrices de l'OCDE sur les essais de toxicologie, prolonge le temps consacré aux essais et change les stratégies et les formats de collecte et de présentation des données. Ces inconvénients sont préoccupants pour les toxicologues actifs dans les domaines de la planification et de la mise en œuvre des essais en laboratoire et de l'analyse des données. Le coût additionnel semblera minime ou nul si la proposition de PI sous-entend uniquement : 1) une réelle harmonisation/collaboration avec le secteur des ET des ressources humaines et matérielles existantes en matière de PI; 2) mêmes données présentées dans des formats modifiés de manière appropriée pour être accessibles aux évaluateurs. Les principaux défis associés à cette proposition sont les suivants : 1) la proportion des données de PI qui seront fusionnées à celles des ET; 2) ce qui est prévu pour la surveillance après la mise en marché.

CONCLUSION : La diversité des avantages que présente la proposition de PI contraste avec le fait que ses inconvénients ne sont liés qu'au contexte des ET. Si l'on ajoute à cela la position favorable des directives de l'ICH et l'appui de la Safety Pharmacology Society, l'avènement de nouvelles technologies non effractives pourrait faciliter l'acceptation de la proposition de PI par les toxicologues. Il reste à évaluer les incidences de cette proposition sur la surveillance réalisée après la mise en marché par rapport à ses avantages dans le contexte de l'approche de gestion du cycle de vie du médicament.

4.13 Identification et dénombrement des microorganismes dans des produits constitués de mélanges

J. Crosthwait[1] et P. Shwed, PhD[1]

[1] Laboratoire de biotechnologie, Division des études mécanistes, BSSER, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les produits biotechnologiques contenant des microorganismes sont réglementés par divers ministères et agences du gouvernement, dont Santé Canada. L'une des catégories de produits microbiens comprend les mélanges de différents microorganismes qui agissent de concert pour exercer une fonction telle la promotion de la croissance des végétaux. Dans le cadre de notre projet, nous analysons différentes techniques d'identification des constituants d'un mélange bactérien. Nous avons obtenu l'identification partielle de chaque microbe en comparant les séquences génomiques et les composants de la membrane cellulaire aux bases de données du laboratoire. Les résultats de notre étude peuvent servir de fondement à des travaux de recherche ultérieurs et représentent un pas important dans la validation et l'optimisation de futurs protocoles d'analyse des mélanges microbiens plus complexes comme les consortiums.

OBJECTIFS : Un certain nombre de produits biotechnologiques utilisés au Canada sont des mélanges microbiens, et la mise au point ainsi que la validation des méthodes d'identification et de dénombrement pourraient faciliter l'évaluation des produits. Nous présentons ici une comparaison entre les méthodes microbiologiques, le séquençage génomique de l'ADN ribosomique (ADNr) 16S et l'analyse des esters méthyliques d'acides gras (EMAG), appliqués à un produit breveté contenant deux espèces bactériennes sous forme de mélange, dans une matrice organique de même que dans des cultures liquides distinctes pour chaque souche.

PLAN : Nous avons ensemencé et cultivé chaque produit sur un milieu sélectif en vue du dénombrement. Nous avons séquencé l'ADNr 16S provenant des cultures liquides ou l'ADN métagénomique extrait du mélange, et nous avons effectué une comparaison avec les séquences d'ADNr 16S brevetées d'une base de données. Nous avons saponifié les cultures liquides suivant un protocole standard d'analyse des EMAG, analysé les extraits par chromatographie en phase gazeuse et comparé les résultats à une banque d'EMAG brevetés.

RÉSULTATS : C'est l'ADNr 16S des cultures liquides qui correspondait le mieux aux entrées relatives à *Bradyrhizobium* sp. (souche ATCC 10319; [Bsp]) et au *Bacillus* sp. (souche ATCC 23350) *B. amyloliquefaciens*. Avec l'analyse des EMAG, les meilleures correspondances ont été obtenues pour un sous-groupe de *Bradyrhizobium japonicum* et les membres d'un sous-groupe de *Bacillus* respectivement. Les dénombrements des colonies se situaient dans les limites de l'erreur expérimentale des valeurs du fournisseur. Lorsque la densité de l'ensemencement de *Bacillus* était élevée, nous avons observé des plaques de lyse. Nous avons constaté que l'ADNr 16S métagénomique issu du mélange correspondait à Bsp et à *Bacillus sp.* (ATCC 6633) dans un rapport de 9 sur 1.

EFFETS/CONCLUSIONS : Dans l'ensemble, les données microbiologiques, génétiques et sur les acides gras produites par les constituants du mélange microbien, dans les cultures liquides et la matrice organique, concordaient avec l'identification microbienne et les quantités de microbes. L'analyse directe des cultures liquides a permis l'optimisation du protocole d'analyse des EMAG et l'observation imprévue des plaques de lyse. L'analyse indirecte du mélange, effectuée par extraction de l'ADN métagénomique suivie du clonage et du séquençage de l'ADNr 16S, s'est révélée prometteuse comme méthode de détermination de la proportion des constituants du mélange. Les prochaines étapes porteront sur le séquençage d'un marqueur phylogénétique bactérien additionnel (gyrB) ainsi que sur la validation et l'identification du bactériophage. Les résultats de notre étude permettront d'optimiser les futures analyses de mélanges microbiens plus complexes, dont ceux qui figurent dans la Liste intérieure des substances.

4.14 Quantification par spectrométrie de masse des antigènes viraux hémagglutinine et neuraminidase dans les vaccins contre la grippe

M. Creskey[1], C. Li[2], J. Wang[2], M. Girard[1], C. Gravel[1], A. Farnsworth[1], X. Li[1], D. Smith[1] et T. Cyr[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins, DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] National Institutes for Food and Drug Control, The State Food and Drug Administration, République populaire de Chine

RÉSUMÉ : Les vaccins confèrent une protection contre les maladies infectieuses en stimulant la production d'anticorps dirigés contre des protéines microbiennes clés. Dans le cas de la grippe, on atteint ce but en injectant des protéines virales, ou antigènes, qui simulent l'exposition à une infection réelle. Pour être protégée contre la souche virale en circulation la plus prévalente, la population doit être revaccinée tous les ans. Pour quantifier les antigènes clés dans le vaccin contre la grippe, on utilise en général une méthode de liaison à des anticorps reposant sur un étalon de référence international. Nous avons mis au point une méthode indépendante par spectrométrie de masse qui permet d'identifier et de quantifier avec exactitude les antigènes dans les vaccins et les étalons de référence.

OBJECTIFS : Mettre au point une méthode permettant d'identifier et de quantifier rapidement les antigènes hémagglutinine et neuraminidase dans les vaccins contre la grippe en faisant appel à la protéolyse enzymatique, à la séparation des peptides et à la spectrométrie de masse en tandem. La méthode doit permettre d'identifier des souches virales particulières dans tous les produits et de quantifier les antigènes clés. Pour être applicable dans des situations d'urgence (pandémie récente de grippe H1N1), la méthode ne doit pas passer par des étapes fastidieuses de production et de standardisation d'anticorps.

MÉTHODES : Nous avons mis au point une procédure en deux étapes consistant à identifier puis à quantifier les antigènes hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) dans les vaccins annuels trivalents ou les vaccins pandémiques monovalents contre la grippe. L'étape de l'identification fait appel à deux enzymes protéolytiques indépendantes (trypsine et chymotrypsine), puis à des analyses en triple exemplaire par CLHP/SM/SM. Nous avons optimisé les analyses CLHP/SM/SM afin de maximiser la couverture peptidique des HA et NA pour s'assurer d'avoir des résultats de recherche non ambigus dans la base de données. Cette précaution est nécessaire, car bon nombre de souches diffèrent par la substitution d'un seul acide aminé. Pour réduire la variabilité de la méthode de quantification, nous avons réduit au strict minimum la manipulation des échantillons. Nous avons simplement traité l'échantillon de vaccin avec un excès de trypsine et un surfactant labile en milieu acide, puis nous avons procédé à une acidification avant d'analyser les peptides tryptiques en triple exemplaire par spectrométrie de masse en tandem; par la suite, nous avons comparé les résultats à une base de données personnalisée produite à partir de souches identifiées précédemment et du génome du poulet.

EFFETS : Ces méthodes montrent une excellente corrélation avec la méthodologie actuelle (immunodiffusion radiale simple, IDRS) pour les souches de la grippe A (HA1 et HA3); toutefois, on observe un écart marqué en ce qui concerne la quantité d'HA pour les virus de la grippe B. À l'heure actuelle, aucune méthode de quantification de la NA n'est nécessaire.

INCIDENCES : La méthodologie d'IDRS a été utile pour standardiser les concentrations d'HA dans les vaccins antigrippaux annuels. Les problèmes résolus avec notre nouvelle méthode sont les suivants : standardisation des antigènes de référence, méthode de rechange rapide pour la quantification de l'HA sans anticorps, méthode de quantification de la NA et des protéines d'œuf, identification des souches.

4.15 Évaluation de la toxicité des nanotubes de carbone : une approche axée sur la protéomique

D. Das, PhD[1], S. Mohottalage, PhD[1], R. Vincent, PhD[2] et P. Kumarathasan, PhD[2]

[1] Laboratoire de biochimie analytique et de protéomique, Division des études mécanistes, BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire de toxicologie de l'inhalation, Division de l'identification des dangers, BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : À la différence de celles des matériaux en vrac, les propriétés des nanomatériaux varient en fonction de la forme, des dimensions et de la chimie de surface. Les nanomatériaux présentant des propriétés physico-chimiques variables peuvent être à l'origine de différents types de changements biochimiques au niveau cellulaire et moléculaire (protéines). Dans cette étude, nous avons exposé des macrophages pulmonaires à des nanotubes de carbone (NTC) possédant différentes propriétés physico-chimiques et concentrations d'impuretés afin d'évaluer les risques associés à l'exposition à ces structures. Ce projet s'inscrit dans l'initiative de recherche faisant partie du mandat de Santé Canada (CMP-Nano) et de ses obligations internationales (Initiative du GTN de l'OCDE) en vue de combler les lacunes dans les connaissances au sujet de l'évaluation fiable des risques que présentent les nanomatériaux.

CONTEXTE ET OBJECTIFS : Les critères d'évaluation de la cytotoxicité *in vitro* peuvent donner de l'information sur la toxicité globale des nanomatériaux; toutefois, il est difficile de prédire les résultats d'une analyse en profondeur des voies mécanistes. Par conséquent, l'analyse des changements au niveau du profil protéomique dans les cellules exposées aux nanomatériaux peut permettre de comprendre les mécanismes de leur toxicité et l'analyse dose-réponse correspondante. Les objectifs de cette étude sont les suivants : 1) étudier les profils protéiques dans les lysats des cellules J774 après exposition à des NTC à parois simples ou multiples (sous une forme tant inaltérée qu'oxydée); 2) étudier le rôle de la chimie de surface et des impuretés métalliques sur les profils protéomiques, qui peuvent à leur tour être liés à la toxicité cellulaire.

MÉTHODES : Des cellules J774 ont été exposées à différentes formes de NTC dans des plaques de 96 puits à une dose de 30 g/cm^2 pendant 24 heures. Les lysats cellulaires ont été passés à travers un filtre possédant un seuil de coupure de 100 kDa de poids moléculaire, digérés par la trypsine et analysés par un système nano-HPLC-Chip Cube. L'identité des protéines a été déterminée par cartographie peptidique massique à l'aide du logiciel de recherche SpectraMill (Agilent Ltd.).

PRODUITS/RÉSULTATS/CONCLUSIONS : L'analyse par cartographie peptidique massique du protéome global par CL/SM 2D a révélé la présence de près de 50 protéines dans le lysat des cellules J774 exposées au NTC. Les protéines identifiées étaient notamment des protéines de choc thermique, la pyruvate kinase de type M2, la prothymosine α, etc. Nous avons constaté que les TNC oxydés présentant une surface hydrophile et un nombre moindre d'impuretés métalliques engendraient davantage de changements de nature protéomique que les TNC inaltérés, ce qui montre l'importance de la chimie de surface des nanoparticules pour ce qui concerne les réponses biologiques. L'association entre les propriétés physico-chimiques et les changements protéomiques engendrés pourrait fournir de nouveaux renseignements sur les mécanismes de la toxicité des TNC.

INCIDENCES : L'approche protéomique de l'évaluation de la toxicité va contribuer à combler les lacunes relatives aux connaissances sur le rôle des propriétés physico-chimiques dans la toxicité des nanomatériaux et l'analyse des mécanismes de toxicité. Les résultats éclaireront les aspects mécanistes des interactions cellule-NTC et de leurs effets possibles sur la santé. Cette information sera utile pour bien évaluer les risques posés par les nanotubes de carbone et pour réglementer ce domaine en conséquence.

4.16 Comparaison et mise en opposition de l'utilité pour la pharmacovigilance du Plan de gestion des risques et du Rapport périodique de pharmacovigilance : le point de vue réglementaire

S. Drmanic Storbeck, MSc[1], R. Ing[1], S. Semalulu, PhD[1] et D. Vu, PhD[1]

[1] Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés, Direction des produits de santé commercialisés, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Un Plan de gestion des risques (PGR) est une description des mesures de gestion et d'atténuation des risques mises en œuvre par le commanditaire pour faire face aux risques prévus associés à son produit et doit être présenté durant les phases du cycle de vie précédant et suivant l'autorisation du produit. Le Rapport périodique de pharmacovigilance (RPP), un outil de gestion des risques pour les produits de santé commercialisés assujettis à la réglementation, est un document indépendant. Ces évaluations permettent de déceler des signaux indiquant des risques nouveaux ou accrus associés aux produits de santé commercialisés et de mettre en œuvre des mesures appropriées d'atténuation ou de gestion pour réduire le plus possible ces risques.

OBJECTIF : Comparer et mettre en opposition l'utilité des PGR et des RPP pour ce qui concerne la pharmacovigilance.

CONTEXTE/QUESTIONS : Le PGR peut être décrit comme un ensemble d'activités de pharmacovigilance visant à identifier, à caractériser, à prévenir ou à réduire au minimum les risques liés à un produit médicinal, à évaluer l'efficacité de ces interventions et à communiquer ces risques aux patients et aux dispensateurs de soins de santé. De plus, les activités de pharmacovigilance postérieures à la mise en marché utilisent le RPP à titre d'outil important pour l'évaluation après commercialisation des avantages et des risques d'un produit médicinal et devraient appuyer les initiatives continues de gestion des risques, ainsi qu'un mécanisme de suivi surveillant l'efficacité de telles initiatives.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Les exigences réglementaires concernant la fréquence de présentation et le contenu des RPP et des PGR ne sont pas les mêmes dans les différentes régions du monde (UE, Japon, É.-U., Australie et Asie, c.-à-d. Singapour). Si les PGR et les RPP fournissent tous deux des renseignements sur l'innocuité des produits de santé réglementés, les données cumulatives présentées dans les RPP servent à déceler les nouveaux signaux concernant l'innocuité, en particulier les événements indésirables rares. Le PGR devrait inclure les risques prévus recensés et des renseignements additionnels sur les mesures d'atténuation prévues pour chaque question préoccupante en matière d'innocuité.

PRODUITS/RÉSULTATS : Les PGR comme les RPP sont des outils d'information importants pour la pharmacovigilance. Ils permettent la surveillance en continu de tout risque pour la santé publique associé à un produit de santé et constituent des véhicules permettant d'identifier le risque et d'y faire face. Les PGR comme les RPP doivent être transmis à intervalles réguliers aux responsables de la réglementation afin de permettre une évaluation appropriée du profil avantages-risques d'un produit médicinal qui peut avoir plusieurs usages et plusieurs profils d'utilisateurs.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Le RPP aide à identifier le risque, tandis que le PGR est un moyen de réduire ou d'atténuer les risques prévus ou récemment identifiés. Ils jouent chacun un rôle important dans la gestion et la surveillance en continu de l'innocuité des produits de santé durant tout leur cycle de vie et sont complémentaires, de sorte qu'ils ne s'excluent pas mutuellement.

4.17 Le Plan stratégique de gestion des urgences de Santé Canada : proposition d'une approche de la gestion des urgences concertée et axée sur des données probantes

M. Dyck, MA[1] et J. Gillmore[1]

[1] Bureau des préparatifs d'urgence, BPMIURS, DGRP, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Depuis la Deuxième Guerre mondiale, la planification de la gestion des urgences au gouvernement du Canda est devenue de plus en plus fragmentée et ciblée en fonction du type de danger. Au sein de Santé Canada (SC), le Bureau des préparatifs d'urgence (BPU) a dressé un inventaire des plans de gestion des urgences existants et confirmé l'existence d'au moins 98 documents de planification en matière de gestion des urgences. SC s'oriente vers une approche reposant davantage sur les données probantes pour intégrer et coordonner ces plans visant chacun un type de danger particulier. Le BPU, en consultation avec les programmes et les régions de l'ASPC et SC, est en train d'élaborer un plan stratégique de gestion des urgences (PSGU) pour le portfolio de santé (PS), qui pourrait servir de « référence centrale » et énumérer les activités de gestion des urgences du Ministère allant de l'état de préparation à l'atténuation en passant par la préparation, la réponse et le rétablissement.

OBJECTIF : Mettre au point, en collaboration avec les programmes et les régions de l'ASPC et SC, une approche homogène et scientifique de la gestion des urgences en commençant par l'élaboration d'un PSGU pour le PS.

MÉTHODES : Le BPU de la Direction générale des régions et des programmes (DGRO) a réalisé une analyse environnementale des aspects scientifiques de la gestion des urgences et a fait l'historique de la planification de la gestion des urgences au Canada par le gouvernement fédéral; il a également dressé un inventaire des plans de gestion des urgences existant au sein de SC.

RÉSULTATS : D'après des résultats préliminaires, le gouvernement du Canada a fait beaucoup de chemin en ce qui concerne la promotion de la planification de la gestion des urgences au sein des ministères; toutefois, son approche depuis la Deuxième Guerre mondiale est devenue de plus en plus ciblée en fonction du type de danger. On se retrouve ainsi avec une multiplicité de plans et de procédures, ce qui contribue à la fragmentation de la planification de la gestion des situations d'urgence.

Un inventaire des plans de gestion des urgences existant au sein de SC a révélé que le Ministère jouait un rôle dans au moins 98 documents de planification en matière de gestion des urgences qui ciblaient presque tous un type particulier de danger sans faire l'objet d'aucune intégration. SC a besoin d'un plan général de gestion des urgences qui servirait de « référence centrale » pour le Ministère, quel que soit le type de danger concerné.

PROCHAINES ÉTAPES : Aujourd'hui, SC s'efforce de mieux coordonner ses plans de gestion des urgences afin qu'ils puissent tous être compatibles. En adoptant une approche de la planification de la gestion des urgences axée davantage sur les données probantes, le BPU travaille en étroite collaboration avec les programmes et les régions de l'ASPC et SC en vue d'élaborer une approche uniforme et intégrée de la gestion des urgences reposant sur l'éducation, la formation, l'expérience et l'amélioration continue. L'un des éléments clés de ce changement devrait être le PSGU de PS, destiné à être un document évolutif servant de « référence centrale » et décrivant les activités de gestion des urgences allant de l'état de préparation à l'atténuation en passant par la préparation, la réponse et le rétablissement. SC sera l'un des premiers ministères à s'acquitter de son obligation en ce qui concerne l'implantation d'un PSGU et la promotion d'une approche mieux intégrée et concertée.

4.18 Les Lignes directrices du Comité des méthodes microbiologiques pour la validation relative des méthodes microbiologiques alimentaires qualitatives indirectes

L. DeWinter[1], C. Bin Kingombe[1], C. Carrillo[1], B. Dixon[1], D. Douey[2], I. Iugovaz[3], K. Mattison[1], F. Pagotto[1], S. McIlwham[1], D. Plante[3], S. Mohajer[2], K. Seyer[4], Y.-L. Trottier[3] et J. Upham[5]

1 Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Direction de la salubrité des aliments, Agence canadienne d'inspection des aliments, Ottawa (Ont.)
3 Microbiologie alimentaire, Direction générale des régions et des programmes, Santé Canada, Longueuil (Qc)
4 Laboratoire de St-Hyacinthe, Agence canadienne d'inspection des aliments, St-Hyacinthe (Qc)
5 Laboratoire de Dartmouth, Agence canadienne d'inspection des aliments, Dartmouth (N.-É.)

RÉSUMÉ : Le Comité des méthodes microbiologiques (CMM) donne des conseils d'ordre méthodologique à l'appui du mandat de Santé Canada et de l'Agence canadienne d'inspection des aliments de surveiller l'innocuité de l'approvisionnement alimentaire canadien. Les méthodes microbiologiques alimentaires publiées dans le *Compendium des méthodes d'analyse* peuvent être utilisées à des fins réglementaires pour évaluer la conformité à différentes normes et lignes directrices et, à ce titre, doivent avoir fait l'objet de validations et d'essais appropriés. On a élaboré de nouvelles lignes directrices pour la validation des méthodes afin de mettre l'accent sur les données sur chaque produit alimentaire, de permettre des types additionnels de validation de méthodes et de tendre vers la plus grande harmonisation possible avec les lignes directrices sur la validation des méthodes des organisations internationales de normalisation.

OBJECTIFS : Les nouvelles lignes directrices sur la validation des méthodes permettent d'évaluer les données d'échantillons non appariés provenant d'enrichissements initiaux (non communs aux deux méthodes). On retrouve de plus en plus d'échantillons non appariés dans les méthodes rapides qui utilisent des composants exclusifs. Les nouvelles lignes directrices exigent la présentation de données pour chaque produit alimentaire, et non pas un nombre global de points de données. On a également apporté des modifications à la sélection et aux types d'échantillons d'aliments, ainsi qu'à l'évaluation statistique de la série de données. Enfin, il était nécessaire d'harmoniser le plus possible les lignes directrices sur la validation des méthodes avec celles des organisations internationales de normalisation.

PLAN : Un document de consensus décrivant la conception et l'évaluation des études de validation relative des méthodes a été préparé.

PRODUIT : Une exigence clé pour la validation d'une méthode est que sa comparaison avec une méthode de référence acceptée donne les résultats suivants : sensibilité > 98 %, spécificité ≥ 90,4 %, taux de faux positifs < 9,6 %, taux de faux négatifs < 2 % et efficacité ≥ 94 %. Pour que la méthode soit utilisable pour tous les aliments, les données de validation doivent être acceptées pour l'ensemble des catégories d'aliments, chacune étant représentée par trois types d'aliments. Un tableau indique la classification des catégories d'aliments et les combinaisons type aliment-agent pathogène suggérées. Les études portant sur des échantillons contaminés par voie artificielle devraient comporter 20 échantillons inoculés à faible concentration, 20 échantillons inoculés à concentration élevée et cinq échantillons non inoculés pour chaque type d'aliment. Au moins cinq souches bactériennes pertinentes devraient être utilisées pour l'inoculation. Les cultures doivent être stressées et équilibrées dans la matrice alimentaire, et il faut tenir compte de la microflore naturelle et des organismes susceptibles de causer des interférences. Parmi les autres exigences, citons les études d'inclusivité/exclusivité, une étude sur les limites de détection et une étude de transférabilité.

EFFETS : Les Lignes directrices pour la validation relative des méthodes microbiologiques qualitatives indirectes (Partie 4 de la section Élaboration de méthodes du *Compendium des méthodes d’analyse*) sont publiées sur le site Web de Santé Canada. Ce document aidera les spécialistes de la mise au point de méthodes à concevoir des expériences de validation afin de pouvoir inclure leurs méthodes dans le *Compendium des méthodes d’analyse*.

4.19 Thermostabilité, activité et vaccins antigrippaux saisonniers

A. Farnsworth[1], A. Bliu[1] et M. Lemieux[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les virus de l'influenza se propagent rapidement et sont responsables chaque année d'une morbidité et d'une mortalité importantes dans le monde entier. À l'heure actuelle, la protection la plus efficace contre l'infection est la vaccination annuelle. Si l'on observe plusieurs progrès réalisés sur le plan de la production, de l'innocuité et de l'immunogénicité, rares sont les améliorations obtenues en matière de stabilité. Nous avons élaboré un modèle permettant d'expliquer la perte d'activité des vaccins et avons utilisé la bio-informatique pour sélectionner d'éventuels stabilisateurs du vaccin antigrippal. Nous avons évalué l'effet de plusieurs composés identifiés sur la thermostabilité de vaccins antigrippaux trivalents. Ces résultats laissent entrevoir une méthode pour mettre au point des vaccins thermostables et d'autres méthodes biophysiques pour évaluer l'efficacité des vaccins antigrippaux.

CONTEXTE : Le vaccin antigrippal standard actuellement recommandé par l'OMS est un vaccin trivalent dérivé de deux sous-types de virus de la grippe A et d'un type de virus de la grippe B. La vaccination annuelle est recommandée pour maintenir une protection complète, et la durée de conservation d'un vaccin antigrippal n'est généralement pas un sujet de préoccupation. Toutefois, peu de temps après la mise en circulation des vaccins monovalents H1N1 en 2009, les fabricants et les autorités réglementaires ont commencé à faire état d'une diminution de la teneur en hémagglutinine (HA), ce qui a amené à revoir la date de péremption de bon nombre de ces vaccins. Nous avons noté une corrélation entre certaines souches vaccinales particulières et les produits monovalents dont la durée de conservation avait été révisée. Nous avons émis l'hypothèse que la stabilité conformationnelle de l'hémagglutinine dans le virus serait un déterminant majeur de la stabilité du vaccin antigrippal et avons appliqué celle-ci pour examiner la perte d'activité et la thermostabilité dans le vaccin trivalent saisonnier de 2010-2011.

MÉTHODE : Nous avons analysé différentes hémagglutinines à l'aide de données sur la structure cristalline et la séquence et avons sélectionné des composés qui devraient interagir avec le sous-type H1ou H3 contenu dans le vaccin antigrippal 2010-2011. Nous avons évalué leur effet en fonction de la dose sur l'activité fusogène de plusieurs souches virales vaccinales par des épreuves d'inhibition sur plaques. Nous avons ensuite soumis ces composés au test standard avant la mise en circulation des lots, l'essai d'immunodiffusion radiale simple (IDRS), afin d'évaluer leur effet en fonction de la dose sur la thermostabilité des HA monovalentes en vrac produites par un seul fabricant. Enfin, nous avons utilisé l'essai d'IDRS pour caractériser l'effet de ces composés séparément ou ensemble sur différents lots de vaccins fabriqués par divers fabricants.

RÉSULTATS : Nos résultats confirment l'hypothèse selon laquelle la stabilité conformationnelle de l'HA est un déterminant majeur de la stabilité du vaccin. Ces données donnent de l'information sur :

- Le mécanisme conduisant à la perte d'activité des vaccins antigrippaux.
- Une approche permettant de mettre au point des vaccins antigrippaux thermostables.
- La détection de la structure antigénique de l'HA par IDRS.

INCIDENCES/PROCHAINES ÉTAPES : Cette étude permettra la mise au point de méthodes pour :

- Évaluer l'activité par des approches biophysiques;
- Sélectionner des souches vaccinales candidates permettant de produire des vaccins plus thermostables.

4.20 De la recherche à la réglementation : nouveaux essais *in vitro* pour quantifier l'activité de la toxine coquelucheuse dans les vaccins anticoquelucheux acellulaires

V. Filippenko[1], A.-F. Goulet[1], D. Bertrand[1], B. Lorbetskie[2], F. Cornel[3], D. Viel[1], M. Julien[1], J. Charbonneau[1], M. Reed[1], M. Baca-Estrada[1], S. Sontakke[1], M. Girard[2], D. Smith[1] et R. Isbrucker[3]

[1] Division des vaccins bactériens et combinaisons de vaccins, DPBTG, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoires d'analyse de la structure des protéines, DPBTG, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Laboratoires d'analyse biologique, DPBTG, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) évalue les lots de vaccins et autorise leur mise en circulation pour tous les programmes d'immunisation canadiens. À l'heure actuelle, on s'intéresse beaucoup à la mise au point de méthodes *in vitro* qui remplaceraient les tests actuellement effectués chez l'animal pour l'évaluation des vaccins. Récemment, les laboratoires de recherche et de contrôle de la qualité (CQ) de la DPBTG ont participé à une étude de collaboration internationale organisée par le National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) portant sur de nouveaux essais *in vitro*, produits par le NIBSC ou mis au point à l'interne pour les essais de CQ des vaccins anticoquelucheux acellulaires. Les résultats obtenus par les deux groupes de laboratoire de la DPBTG sont comparables, et nos méthodes mises au point à l'interne offrent plusieurs avantages importants.

CONTEXTE/OBJECTIFS : La vaccination contre la coqueluche (toux coquelucheuse) est un volet essentiel des programmes d'immunisation dans le monde entier. Un élément clé des vaccins anticoquelucheux acellulaires est la forme « toxoïde » (inactivée) de la toxine coquelucheuse (PTx), et la réalisation d'essais visant à mesurer l'activité de la PTx non inactivée résiduelle dans les vaccins est nécessaire pour en assurer l'innocuité. L'essai de sensibilisation à l'histamine (HIST) effectué chez l'animal est actuellement un test clé pour le CQ mais, comme bon nombre d'essais *in vivo*, ses résultats sont très variables. Ces méthodes *in vitro* offriraient plusieurs avantages, dont une meilleure quantification, une reproductibilité accrue et une réduction des essais chez l'animal. L'utilisation de ces méthodes *in vitro* après leur validation marquerait un changement d'approche réglementaire passant des essais d'« innocuité » chez l'animal à des mesures de l'uniformité des procédés de fabrication de produits présentant des profils d'innocuité appropriés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : La DPBTG a testé neuf échantillons de vaccins en utilisant des protocoles faisant appel à la CLHP et au test ELISA fournis par le NIBSC, ainsi que des méthodes analogues mises au point dans les laboratoires de recherche de la DPBTG. Les essais de CLHP permettent de déterminer l'activité enzymatique de la PTx en surveillant les changements de concentration d'un substrat peptidique fluorescent. Les tests ELISA permettent de quantifier la liaison de la PTx à une glycoprotéine modèle (fétuine) en utilisant des anticorps polyclonaux (NIBSC) ou monoclonaux (DPBTG) dirigés contre la PTx.

RÉSULTATS : À l'aide des méthodes de CLHP du NIBSC et de la DPBTG, les laboratoires de la DPBTG ont, pour les mêmes échantillons, déterminé que l'activité de la PTx était élevée (4-10 µg/ml), moyenne (0,1-1 µg/ml) ou faible (traces). Avec le test ELISA, les concentrations de PTx dans les échantillons de vaccin étaient environ 200 fois plus élevées avec le protocole du NIBSC (moyenne = 58,6 ng/ml, 0-300 ng/ml) qu'avec la méthode mise au point à l'interne (moyenne = 0,09 ng/ml, 0-1,5 ng/ml), ce qui laisse croire que les anticorps polyclonaux du NIBSC sont moins spécifiques à l'égard de la PTx.

CONCLUSIONS : Ces travaux démontrent le potentiel d'utilisation des essais *in vitro* pour établir des spécifications en matière de PTx résiduelle dans les vaccins anticoquelucheux et remplacer le test HIST effectué chez l'animal. De plus, les épreuves mises au point par la DPBTG étaient transférables, fiables et offraient plusieurs avantages importants.

4.21 Amélioration de la stabilité des protéines par l'utilisation de nanoparticules

G. Frahm, MSc[1], M.J.W. Johnston, PhD[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins, DPBTG, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : La réfrigération continue des vaccins et des médicaments à base de protéines est d'une importance cruciale, car ceux-ci sont thermosensibles et peuvent être endommagés par des températures élevées, ce qui peut réduire leur activité et leur efficacité. Nous présentons ici des résultats montrant que des nanoparticules de lipides (NPL) peuvent réduire les dommages engendrés par la chaleur dans le cas de l'albumine, une protéine utilisée dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques.

CONTEXTE : L'intégrité structurale des protéines est cruciale pour le bon fonctionnement des produits thérapeutiques à base de protéines. De nombreux facteurs peuvent altérer la structure des protéines, notamment les agents dénaturants (p. ex. l'urée) et le stress thermique. Le stress thermique est particulièrement préoccupant, car les ruptures de la chaîne du froid peuvent engendrer des changements défavorables des propriétés du produit (p. ex. perte d'efficacité). Le maintien de la chaîne du froid est particulièrement difficile dans les régions où l'infrastructure adéquate fait défaut, et le recours aux nanotechnologies pourrait permettre d'améliorer la stabilité thermique des protéines thérapeutiques. Dans l'étude présentée ici, nous utilisons des nanoparticules de lipides chargées pour accroître la stabilité thermique de l'albumine.

MÉTHODES : Nous avons évalué la stabilité thermique de trois albumines (albumine sérique bovine [BSA] et albumine sérique humaine recombinante [rHSA] produite dans la levure [*P. pastoris*] ou le riz [*O. sativa*]) en présence de différentes formulations de NPL, en mesurant la teneur en hélices α à 222 nm à l'aide d'un spectropolarimètre de dichroïsme circulaire dans l'UV lointain.

RÉSULTATS : La présence de NPL chargées négativement a amélioré la stabilité thermique de la BSA et de la rHSA (*P. pastoris*) de 10 et de 15 °C respectivement. Les NPL à charge neutre ont eu un effet minime ou nul sur la stabilité thermique de ces deux albumines. Inversement, les NPL chargées négativement ont eu un effet minime ou nul sur la rHSA extraite d'*O. sativa*, et les NPL à charge neutre ont réduit la stabilité thermique de cette protéine d'environ 10 °C.

CONCLUSION : Nous démontrons que les NPL sont un moyen efficace d'améliorer la stabilité thermique de la BSA et de la rHSA de *P. pastoris*, mais pas de la rHSA provenant d'*O. sativa*. L'amélioration de la stabilité thermique de l'albumine est une nécessité, car cette molécule est utilisée comme excipient dans bon nombre de préparations pharmaceutiques et comme véhicule pour l'administration de petites molécules. D'après certaines études, elle pourrait avoir un usage thérapeutique.

4.22 Une nouvelle méthode d'isolement des espèces de *Listeria* dans les aliments en réaction à l'éclosion de listériose de 2008 survenue au Canada

F. Pagotto[1,3], G. Bélanger[2], F. Boucher[2], K. Hébert[1,3], I. Iugovaz[2], K. Ouhna[2], D. Plante[2], N. Poulin[2] et Y.-L. Trottier[2]

[1] Division de la recherche, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] DGRP, région du Québec, DGPSA, Santé Canada
[3] Service de référence pour la listériose du Canada, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'éclosion de listériose associée aux viandes prêtes à manger survenue au Canada en 2008 a soulevé de nombreuses questions sur la sécurité et la fiabilité de l'approvisionnement alimentaire au pays. Trois recommandations du rapport Weatherill portaient plus particulièrement sur le perfectionnement et la validation des méthodes et visaient une meilleure détection de la bactérie et, par conséquent, une efficacité accrue des interventions en cas d'urgence d'origine alimentaire. Dans la présente étude, nous voulions créer une nouvelle méthode d'isolement des espèces de *Listeria*, plus rapide et plus sensible que la méthode de culture MFHPB-30, méthode de référence actuelle.

OBJECTIF : Il s'agissait de mettre au point une méthode de culture conçue pour isoler les espèces de *Listeria* dans un délai plus court, ce qui permettrait de prendre plus rapidement les dispositions qui s'imposent en matière de réglementation ou de conformité.

PLAN : La nouvelle méthode consiste à ensemencer le bouillon d'enrichissement primaire UVM1, puis à l'incuber 48 h. Pour accroître la sensibilité, nous avons transféré le double du volume de bouillon UVM1 dans le milieu Fraser, un bouillon secondaire (200 mL), et ajouté une gélose chromogène (Rapid'L.mono). Nous avons remplacé la gélose Oxford par la gélose Palcam pour augmenter la probabilité que les techniciens d'expérience sélectionnent les colonies présumées de *Listeria monocytogenes*. Nous avons effectué des tests de confirmation sur les colonies bleues de la gélose chromogène au moyen de la méthode MFLP-78 et du système O.B.I.S., respectivement une méthode PCR et un test chromogène; puis nous avons soumis les colonies de la gélose Palcam à des épreuves d'hémolyse, de mobilité et de fermentation des sucres (rhamnose, mannose, xylose). La validation expérimentale consistait à utiliser 20 échantillons faiblement concentrés (environ 0,2-1 NPP/25 g), 20 échantillons fortement concentrés (environ 2-5 NPP/25 g) et 5 échantillons non inoculés de produits de poulet cuits, de poisson fumé, de produits laitiers crus et pasteurisés ainsi que de produits de viande fermentés. Avant l'inoculation de la matrice alimentaire, les souches bactériennes (les principaux sérotypes de *Listeria*, dont la souche responsable de l'éclosion) ont été soumises à un stress déterminé en fonction du produit analysé. Par contre, d'après la méthode MFHPB-30, l'incubation dans le bouillon UVM1 est de 48 h et seulement 100 µL sont transférés dans le bouillon Fraser après 24 h et 48 h. Le bouillon Fraser est ensuite incubé jusqu'à 48 h avant l'étalement sur les géloses.

PRODUITS/RÉSULTATS : Les analyses statistiques ont révélé que le fait d'omettre l'enrichissement secondaire dans le bouillon Palcam ne modifiait pas la sensibilité de la méthode. La nouvelle méthode a été conçue pour détecter les espèces de *Listeria* en 48 h dans des matrices alimentaires fortement contaminées. Dans l'ensemble, le délai d'obtention des résultats a été réduit, passant de 7 à 10 jours (MFHPB-30) à 3 à 5 jours. La méthode a d'ailleurs été validée dans le cadre d'une étude de validation du gouvernement (GovVal) approuvée par l'Association of Analytical Communities (AOAC).

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS : Même si la nouvelle méthode continuera d'être validée avec des produits alimentaires présentant un risque élevé de contamination par les espèces de *Listeria*, la réduction du délai d'obtention des résultats sans perte de sensibilité accroîtra la confiance dans l'approvisionnement alimentaire tout en permettant aux chercheurs d'analyser plus d'aliments au cours d'une enquête sur une éclosion. L'ajout de la méthode au Compendium de méthodes du Canada aidera l'industrie canadienne.

4.23 Risque d’activation ou de réactivation de la tuberculose latente associé au traitement aux anticorps monoclonaux

W. Huang, PhD[1], S. Semalulu, PhD[1], D. Wang[1] et D. Vu, PhD[1]

[1] Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé commercialisés, DPBTG, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le traitement aux anticorps monoclonaux présente des avantages par rapport à la thérapie classique sur le plan de l’activité, de la spécificité et de l’innocuité, car ces agents sont conçus pour se lier à des cibles moléculaires particulières. En bloquant de manière sélective certains mécanismes participant à la réponse inflammatoire et immunitaire, ils interfèrent avec l’immunité de l’organisme, causant souvent une augmentation des taux d’infection chez les patients traités. La tuberculose (TB) fait partie des infections courantes signalées chez les patients que l’on traite par des thérapies monoclonales immunomodulatrices (TMI). Si la plupart des agents monoclonaux présentent en général un bon tableau d’innocuité, il est cependant essentiel d’avoir une bonne connaissance pratique des complications infectieuses qui leur sont associées afin d’informer les patients de ces risques et de faire preuve de vigilance pour déceler ces événements indésirables.

OBJECTIF : Souligner le risque d’infection tuberculeuse associé aux thérapies immunomodératrices faisant appel aux anticorps monoclonaux (AcM) et l’importance de procéder à un dépistage préalable chez les patients et d’effectuer une surveillance étroite chez ces personnes après l’instauration du traitement aux AcM.

DESCRIPTION : Le traitement aux AcM est un type d’immunothérapie utilisé dans le cas de différentes maladies graves telles que la polyarthrite rhumatoïde. Il présente des avantages sur le plan de l’activité, de la spécificité et de l’innocuité, car le produit est conçu pour se lier à des cibles moléculaires particulières. Toutefois, comme ces anticorps interfèrent avec l’immunité naturelle de l’organisme, ils causent souvent des infections, rares et courantes, chez les patients traités. Des cas de TB ont été signalés chez des patients suivant un traitement immunosuppresseur aux AcM. L’adalimumab (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale TNF-α) est l’un des AcM utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le TNF-α est une cytokine qui joue un rôle central dans l’établissement et le maintien de la réponse inflammatoire à l’égard d’une infection. Le blocage du TNF-α entraîne l’interruption des fonctions dont ce facteur est l’intermédiaire, notamment l’activation cellulaire, la prolifération, la formation et le maintien des granulomes. Par conséquent, il a été démontré que les inhibiteurs du TNF-α augmentent le risque d’infection granulomateuse, dont la plus importante est la TB.

RÉSULTATS : Dans la gestion du risque de TB, il est important d’effectuer un test cutané à la tuberculine et une radiographie pulmonaire pour déterminer les conditions de base avant l’instauration du traitement. Le dosage de l’interféron gamma dans un échantillon de sang total est un nouveau test prometteur pour le dépistage de la TB latente, qui peut servir d’appoint au test de réaction à la tuberculine. On doit également surveiller la TB active pendant que les patients sont sous immunothérapie aux AcM, y compris ceux ayant obtenu un résultat négatif au dépistage de la TB latente.

CONCLUSION : En conséquence de la sensibilisation accrue au risque d’infection associé aux traitements immunomodérateurs aux AcM, la TB fait partie des risques mentionnés dans la monographie de produit canadienne concernant l’ensemble de la classe des thérapies immunomodératrices aux AcM. Il est essentiel d’informer les patients des complications infectieuses associées à ce traitement et de faire preuve de vigilance pour déceler ces événements indésirables.

4.24 Évaluation de l'incidence de lignes directrices nationales en vue d'améliorer la sécurité transfusionnelle au Canada

J. Vik[1], C. Hyson[1], P. Robillard[2] et C. Legare[3]

[1] Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, ASPC, Ottawa (Ont.)
[2] Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill, Montréal (Qc)
[3] DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les *Lignes directrices relatives aux enquêtes sur les cas soupçonnés de contamination bactérienne transfusionnelle*, publiées en 2008, ont été élaborées par un groupe de travail mis sur pied par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et chargé de rédiger des instructions normalisées applicables aux enquêtes sur les cas soupçonnés de contamination bactérienne liés à la transfusion de composants sanguins. En 2010, l'ASPC a effectué une enquête visant à évaluer l'incidence des lignes directrices sur le personnel des banques de sang des hôpitaux. Comparativement à ceux de l'enquête réalisée par l'ASPC en 2006, les résultats ont révélé une observation accrue des meilleures pratiques, ce qui est encourageant pour la production d'autres lignes directrices visant à améliorer la sécurité transfusionnelle au Canada.

OBJECTIF : Évaluer l'incidence des *Lignes directrices relatives aux enquêtes sur les cas soupçonnés de contamination bactérienne transfusionnelle*, publiées par l'ASPC en 2008 pour servir d'instructions normalisées applicables aux enquêtes sur les cas soupçonnés de contamination bactérienne liés à la transfusion de composants sanguins.

MÉTHODES : Une enquête par Internet en anglais et en français a été réalisée auprès du personnel des banques de sang dans un échantillon d'hôpitaux de chaque province. Dans cette enquête, les répondants étaient interrogés au sujet de leur connaissance des *Lignes directrices,* de l'utilité de celles-ci et des pratiques hospitalières mises en œuvre pour faire enquête dans les cas soupçonnés de contamination bactérienne liée à la transfusion. Les réponses étaient fournies de façon anonyme. Pour permettre de comparer les pratiques avant et après la publication des *Lignes directrices,* une série de questions était identique à celles posées lors de l'enquête de 2006.

RÉSULTATS : Vingt-quatre (53 %) personnes ont répondu à l'enquête. Quatre-vingt-douze pour cent d'entre elles ont indiqué que les *Lignes directrices* leur avaient été utiles, et 63 % ont déclaré que le protocole d'enquête de leur établissement avait été modifié à la suite de la publication des *Lignes directrices*. La modification la plus fréquente, apportée dans 40 % des cas, était l'ajout de l'examen direct (coloration de Gram) afin d'accélérer l'identification des bactéries et l'interprétation des résultats des cultures. Les modifications apportées aux protocoles ont été rapportées plus fréquemment par les répondants des hôpitaux communautaires (77 %) que par les hôpitaux universitaires (50 %). Par rapport à l'étude de 2006, les changements notés dans les pratiques étaient une diminution de 35 % à 4 % du nombre d'hôpitaux utilisant des segments de sacs pour les cultures lorsqu'il ne reste aucun produit résiduel dans le sac de sang, et une augmentation correspondante de 22 % à 83 % du nombre d'hôpitaux qui injectent du milieu de culture ou une solution saline dans le sac de sang dans de telles situations. La proportion d'hôpitaux mettant les sacs de sang aux rebuts immédiatement après la transfusion a diminué de 51 % à 21 %, et celle des établissements effectuant un examen direct dans le cadre du protocole d'enquête en laboratoire a augmenté de 53 % à 79 %.

CONCLUSION : Les résultats de l'étude ont montré que les *Lignes directrices* sont utiles pour les hôpitaux et qu'elles ont amené des changements qui ont permis d'améliorer l'observance des meilleures pratiques.

4.25 Optimisation de la cartographie génomique comparative par PCR multiplex pour le typage moléculaire de *Campylobacter jejuni*

R. Kenwell[1], E. Taboada, PhD[2] et C. Carrillo, PhD[1]

[1] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, ASPC, Lethbridge (Alb.)

RÉSUMÉ : On estime que, chaque année, 1 % de la population contracte une gastroentérite transmise par *Campylobacter*. À l'heure actuelle, rares sont les isolats alimentaires ou cliniques de cet organisme qui ont été caractérisés, et les sources de cette infection principalement sporadique sont rarement identifiées. Le coût élevé des méthodes de typage existantes et l'expertise qu'elles nécessitent pourraient expliquer en partie la pauvreté des renseignements sur les souches. La présente étude a été réalisée en vue d'optimiser une nouvelle méthode de typage de ces bactéries : la cartographie génomique comparative (CGC). Le faible coût et la rapidité supérieure de cette méthode favoriseront une utilisation plus répandue des données de typage pour la surveillance épidémiologique de la campylobactériose dans la population canadienne.

OBJECTIF : La CGC est une méthode de typage binaire qui permet, par l'amplification d'un ensemble de 40 gènes (huit réactions de PCR en quintuplex), de déceler la présence de ces derniers dans un isolat de *C. jejuni*. L'objet de la présente étude était d'optimiser la CGC afin de réduire son coût et sa durée de traitement pour le typage des souches de *C. jejuni*.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Des souches de *C. jejuni* ont été cultivées en microaérobiose pendant 48 heures dans un bouillon pour *Brucella*. Les cellules présentes dans des échantillons de 1 ml ont été concentrées par centrifugation, et l'ADN génomique a été extrait par addition de phénol:chloroforme, par lyse alcaline et par la méthode Chelex®. Nous avons également évalué des mélanges réactionnels de PCR commerciaux (Qiagen® multiplex, Promega GoTaq®Clear, Qiagen®TopTaq , MP Taq®), différentes concentrations de composants du milieu réactionnel ($MgCl_2$, dNTP), diverses conditions de cycles de PCR et différents additifs (BSA, bétaïne, DMSO, Qiagen®Q en solution) afin de déterminer comment chaque composant influait sur l'amplification multiplex. Après optimisation, un témoin universel d'ARNr 16S eubactérien a été intégré à chacune des réactions multiplex.

RÉSULTATS : Pour optimiser la qualité des résultats avec cette méthode, il est nécessaire de disposer d'une matrice d'ADN de haute qualité. Nous avons constaté que l'incorporation de résine Chelex® à la méthode de lyse par ébullition donnait des résultats comparables à l'utilisation d'ADNg de haute qualité isolé par des méthodes standard. L'utilisation de micro-ondes pour la lyse cellulaire a donné des résultats équivalents à ceux de l'ébullition et a réduit le temps requis et la condensation dans les tubes, un facteur qui pourrait avoir son importance pour la prévention de la contamination croisée lorsqu'on travaille avec de nombreux isolats. Les résultats variaient également selon les systèmes commerciaux d'amplification par la PCR utilisés. Nous avons observé que le mélange Qiagen® TopTaq donnait les meilleurs résultats, d'après la mesure de l'intensité des bandes dans les 8 réactions d'amplification multiplex par la PCR. L'addition la plus importante au mélange réactionnel a été l'incorporation d'une concentration finale de 3,0 µM de $MgCl_2$ et de 400 µM de dNTP. Le $MgCl_2$ ajouté a conduit à une augmentation des concentrations du produit de l'amplification par la PCR, tandis que l'addition de nucléotides a réduit l'amplification non spécifique des fragments courts. On a constaté que, dans de telles conditions de réaction, l'augmentation de la durée de la dénaturation dans les conditions de déroulement des cycles d'amplification par la PCR améliorait l'uniformité de l'essai. Enfin, on a intégré un ARNr 16S témoin dans chaque réaction en quintuplex pour améliorer la fiabilité de l'évaluation de ces essais.

4.26 Force probante des données : facteurs à prendre en considération pour la prise de mesures appropriées en temps utile au cours d'une enquête sur une maladie d'origine alimentaire

G. Kozak[1], M. Nazarowec-White, PhD[1], D. Sharma[2], L. Landry[3], A. Currie[3], C. Nadon, PhD[4] et J.M. Farber, PhD[1]

[1] Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Rappels et enquêtes sur la sécurité alimentaire, Agence canadienne d'inspection des aliments, Ottawa (Ont.)
[3] Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique, ASPC, Guelph (Ont.)
[4] PulseNet Canada, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

RÉSUMÉ : Mener une enquête sur une éclosion de maladie d'origine alimentaire est une tâche complexe, multidisciplinaire, non linéaire et dynamique. La collecte des données de laboratoire de même que les enquêtes sur la salubrité alimentaire et les enquêtes épidémiologiques sont des éléments essentiels. Dans le cadre des exercices axés sur les leçons retenues par suite de l'éclosion de listériose de 2008 qui a touché la charcuterie canadienne, un document d'orientation a été rédigé pour fournir de l'information sur les facteurs à prendre en considération dans l'évaluation de la force probante de la preuve pour assurer la prise de mesures appropriées en temps utile. Il s'agit d'un document d'orientation générale pour les décideurs fédéraux en ce qui a trait aux enquêtes sur les éclosions de maladies d'origine alimentaire. Le document contient une description des facteurs à prendre en considération et offre des indications sur la force probante à accorder aux données amassées.

OBJECTIF/CONTEXTE/QUESTION : Il s'agit d'un document d'orientation fédéral pouvant être utilisé au cours d'une enquête sur une éclosion de maladie d'origine alimentaire afin d'assurer la mise en place en temps opportun de stratégies d'atténuation des risques appropriées.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : On a réuni une équipe de représentants des ministères du gouvernement fédéral canadien qui ont un rôle à jouer dans les enquêtes portant sur les éclosions de maladies d'origine alimentaire, dont Santé Canada, l'Agence de la santé publique du Canada et l'Agence canadienne d'inspection des aliments. À la suite de discussions et de recherche de consens, l'équipe a rédigé un document d'orientation sur la façon de déterminer le type et la force probante de preuve nécessaire et/ou suffisante pour la prise de mesures. On a également consulté des experts nationaux et internationaux.

PRODUITS/RÉSULTATS : Le document comprend des diagrammes de décision indiquant quelle information doit être obtenue au cours d'une enquête et fournissant des directives permettant de déterminer la force probante des données obtenues (faible ou forte). Un cadre conceptuel permet de déterminer la force probante de toutes les données amassées. En ce qui a trait à la force probante des données microbiologiques, on prend en considération des critères comme la caractérisation de l'organisme par électrophorèse en champ pulsé, alors que les données épidémiologiques comprennent des facteurs comme la plausibilité, la constance, la spécificité ou la force de l'association statistique. Pour ce qui est de la force des données de retraçage en amont/aval, on tient compte de critères comme la capacité d'identifier le fabricant, de déterminer le point d'achat et les canaux de distribution, etc.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Le document présente une approche systématique de la prise de décision qui fait appel à la force probante générale des données scientifiques pour ce qui est de la décision de procéder à une évaluation du risque sanitaire et des mesures de gestion du risque à prendre. Espérons que ce type d'approche systématique se révélera utile pour tous ceux qui jouent un rôle dans les enquêtes sur les éclosions de maladies d'origine alimentaire au Canada.

4.27 Analyse des sous-unités des vaccins antiméningococciques polysaccharidiques et conjugués produits en Chine

M.C. Cook, PhD[1], S. Gibeault, BSc[2], V. Filippenko, MSc[2], Q. Ye, PhD[4], J. Wang, PhD[4] et J.P. Kunkel, PhD[1]

1 Laboratoire de glycobiologie et des glycoprotéines thérapeutiques
2 Division des vaccins bactériens et combinés (DVBC), Centre d'évaluation des vaccins (CEV), DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
3 La Cité Collégiale, Ottawa (Ont.) (projet de recherche étudiant du programme de biotechnologie, hiver 2011)
4 National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC), State Food and Drug Administration, Beijing, République populaire de Chine

RÉSUMÉ : Une collaboration internationale continue et unique entre le Centre d'évaluation des vaccins de Santé Canada et les National Institutes for Food and Drug Control de la State Food and Drug Administration (République populaire de Chine) permet un accès sans précédent aux vaccins et produits thérapeutiques biologiques chinois. Aux termes de cette entente bilatérale, il a été possible d'analyser un grand nombre de vaccins antiméningococciques chinois. Les méthodes d'analyse des sous-unités, qui avaient été élaborées et qualifiées en interne à l'aide de la gamme restreinte de vaccins disponibles, ont été mises à l'épreuve avec un assortiment beaucoup plus large de vaccins auparavant inaccessibles.

OBJECTIFS : Les ingrédients actifs de la plupart des vaccins dirigés contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) sont des polysaccharides capsulaires de quatre sérogroupes (ACYW135). Les vaccins, qui sont des mélanges monovalents ou multivalents de polysaccharides libres ou conjugués à des vecteurs protéiques immunogènes, peuvent se présenter sous la forme d'une préparation liquide ou lyophilisée et contenir ou non des excipients. La présence d'excipients saccharidiques tels que le sucrose ou le lactose peut interférer avec l'identification des polysaccharides de certains sérogroupes. L'objectif de ce projet était d'appliquer et de mettre à l'épreuve des méthodes établies en vue d'analyser les sous-unités polysaccharidiques des sérogroupes présentes dans un large éventail de vaccins antiméningococciques polysaccharidiques multivalents transmis par le NIFDC.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Nous avons fait appel à des méthodes d'hydrolyse et de chromatographie précédemment optimisées pour identifier les sous-éléments caractéristiques du sérogroupe dans 23 lots de 8 vaccins antiméningococciques polysaccharidiques différents à des fins de comparaison entre lots et entre produits. La reproduction des mesures par trois analystes différents a mis les méthodes encore davantage à l'épreuve. L'analyse des sérogroupes Y et W135 a nécessité l'élimination du lactose, utilisé à titre d'excipient, avant l'hydrolyse. Nous avons testé plusieurs systèmes de dialyse et de filtration centrifuge, et une marque de filtre centrifuge s'est révélée largement supérieure à toutes les autres options.

RÉSULTATS : La filtration centrifuge a permis d'éliminer le lactose utilisé à titre d'excipient sans perte de polysaccharides afin de permettre d'analyser les sérogroupes Y et W135. L'analyse statistique a révélé que les méthodes étaient remarquablement reproductibles lorsqu'elles étaient mises à l'épreuve avec une plus grande variété de vaccins et plusieurs analystes (CV < 5 %). Les résultats ont fait ressortir certaines variations entre les lots et entre les produits. Toutefois, tous les vaccins ont donné des résultats à l'intérieur des spécifications acceptables pour les polysaccharides de chaque sérogroupe, à l'exception de tous les lots d'un vaccin dans lequel manquait la sous-unité polysaccharidique du sérogroupe A.

CONCLUSIONS : L’application des méthodes d’analyse des vaccins antiméningococciques mises au point antérieurement à une plus large gamme d’échantillons de vaccins a donné des résultats extrêmement satisfaisants. On s’attend à une poursuite de la coopération et des échanges d’expertises entre le CEV/Santé Canada et le NIFDC/Chine dans ce champ de recherche et dans divers autres domaines.

4.28 Optimisation, qualification et application de méthodes d'analyse quantitative des vaccins antiméningococciques polysaccharidiques commerciaux

M.C. Cook, PhD[1], A. Bliu, MSc[2] et J.P. Kunkel, PhD[1]

[1] Laboratoire de glycobiologie et des glycoprotéines thérapeutiques, Division des vaccins bactériens et combinés (DVBC), Centre d'évaluation des vaccins (CEV), DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

[2] Unité de biostatistique, Centre d'évaluation des vaccins (CEV), DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les vaccins prophylactiques servent à prévenir les infections bactériennes parfois mortelles du cerveau (méningite) et du sang (septicémie). Ces vaccins contiennent des sucres de la paroi externe des bactéries méningococciques, qui diffèrent d'une souche à l'autre. Il existe des vaccins commerciaux qui permettent en une seule injection l'immunisation contre jusqu'à quatre souches différentes. En vue de l'approbation et de la mise sur le marché de ces vaccins, nous avons élaboré des méthodes visant à mesurer le sucre qui est la composante caractéristique de chaque souche dans des lots multiples de plusieurs produits vaccinaux.

OBJECTIFS : Les ingrédients actifs de la plupart des vaccins antiméningococciques sont les polysaccharides immunogènes de quatre sérogroupes (ACYW135) dans des mélanges monovalents ou multivalents. Les polysaccharides contiennent des unités répétées, dont le galactose, le glucose et le *N*-acétylmannosamine-6-phosphate, que l'on retrouve uniquement dans les sérogroupes W135, Y et A respectivement, tandis que l'acide *N*-acétylneuraminique est commun aux sérogroupes C, Y et W135. L'objectif de ce projet était d'optimiser, de qualifier et de mettre en application des techniques permettant de mesurer les quatre polysaccharides des sérogroupes présents dans différents vaccins antiméningococciques *afin de s'assurer que ces vaccins contiennent des quantités efficaces de chaque ingrédient.*

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Nous avons exposé des solutions standard contenant des polysaccharides à une gamme de conditions d'hydrolyse entraînant une dépolymérisation. Les mélanges de monosaccharides obtenus ont été séparés par chromatographie et quantifiés à l'aide d'une série de solutions standard d'étalonnage. Une analyse multivariée de ces conditions a permis de déterminer les rendements optimaux de chaque monosaccharide à partir de la solution standard de chaque molécule et dans un vaccin multivalent d'imitation. Les méthodes optimisées ont été qualifiées lors de l'analyse de différents lots d'un large éventail de vaccins antiméningococciques.

RÉSULTATS : Dans le cas des sérogroupes W et Y, les rendements maximums de galactose et de glucose ont été obtenus avec une seule hydrolyse. Pour ce qui concerne le sérogroupe C, le rendement maximum d'acide neuraminique a été obtenu dans des conditions beaucoup plus douces, avec des contributions minimales des sérogroupes W et Y. Dans le cas du sérogroupe A, le rendement maximal de mannosamine-6-phosphate a été obtenu dans des conditions intermédiaires. L'analyse statistique a révélé que les méthodes étaient remarquablement reproductibles (CV < 5 %). Les résultats ont fait ressortir certaines variations entre les lots et entre les produits. Toutefois, tous les vaccins ont donné des résultats à l'intérieur des spécifications acceptables pour les polysaccharides de chaque sérogroupe.

CONCLUSIONS : Ces techniques sont extrêmement utiles pour les comparaisons entre lots et entre produits, ainsi que pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins antiméningococciques. Cette recherche liée à la réglementation a joué un rôle crucial dans l'approbation d'un vaccin commercial et est aujourd'hui appliquée de manière systématique pour la mise en circulation des lots de ce produit. Ces méthodes d'hydrolyse et de chromatographie peuvent être adaptées pour servir à évaluer d'autres vaccins polysaccharidiques.

4.29 Un nouveau test ELISA pour la détection de biomarqueurs de substitution de la toxine de *Clostridium botulinum*

D. Lambert, PhD[1], L. Schmidt, BSc[2], C. Corbett, PhD[2] et J.W. Austin, PhD[1]

[1] Division de la recherche en microbiologie, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Man.)

RÉSUMÉ : Les toxines de *Clostridium botulinum* (*C. botulinum*), qui sont à l'origine du botulisme, sont létales à des doses extrêmement faibles et elles sont présentes en très faible concentration dans les aliments contaminés, ce qui rend difficile leur détection durant une éclosion ou une éventuelle attaque de bioterrorisme. Nous avons conçu un essai permettant de détecter des biomarqueurs de substitution de ces toxines, qui sont présents à des concentrations plus élevées que la toxine du botulisme dans les cultures bactériennes. Nous avons déterminé les limites de détection, la spécificité et la robustesse de cet essai. Cette nouvelle méthode de détection permettra de procéder plus rapidement au rappel d'un aliment et de déceler de manière précoce d'éventuelles attaques de bioterrorisme.

CONTEXTE : Si les éclosions de botulisme sont rares au Canada, elles sont trop souvent mortelles. *C. botulinum* produit la toxine la plus puissante qui soit connue, dont la dose létale est de 1-3 ng/kg de poids corporel. Cette puissance fait de la toxine du botulisme une arme idéale pour les bioterroristes. La détection de substances chimiques très diluées peut poser de grandes difficultés techniques et prendre beaucoup de temps. Nous avons mis au point un essai pour la détection de marqueurs de substitution de la toxine qui nous permet de déduire la présence de celle-ci dans les aliments.

MÉTHODE : Afin d'isoler nos biomarqueurs cibles, nous avons en premier lieu cultivé 20 souches de *C. botulinum* productrices de toxines des groupes I (à 35 °C), II (à 25 °C) et III (à 35 °C) représentatives de tous les toxinotypes (A, B, C, D, E et F) et 15 espèces clostridiennes additionnelles (dont cinq souches de *C. sporogenes*) (toutes cultivées à 35 °C) sur gélose de McClung-Toabe ou gélose cœur-cervelle additionnée d'extrait de levure. Nous avons ensuite ensemencé 100 ml de bouillon TPGY (trypticase, peptone, glucose et extrait de levure) qui a été cultivé pendant 22 h avant la récolte des cellules et l'isolement des biomarqueurs par centrifugation. Nous avons procédé aux tests ELISA à l'aide d'anticorps monoclonaux (AcM) spécifiques des biomarqueurs mis au point au LNM.

RÉSULTATS : Durant la caractérisation initiale du test ELISA, nous avons déterminé la limite de détection pour chaque souche de *C. botulinum* productrice de toxines et avons démontré que cet essai est spécifique de ces souches, car les AcM ne réagissent avec les biomarqueurs d'aucune espèce voisine mise à l'essai. Nous sommes en train de tester différents aliments et boissons afin de mieux déterminer la robustesse de l'essai.

CONCLUSION/PROCHAINES ÉTAPES : Cette méthode de détection unique, lorsqu'elle aura été mise à l'essai de manière approfondie, constituera un outil plus rapide pour la détection précoce des risques d'éclosion de botulisme ou d'événement de bioterrorisme au Canada. Nous explorons par ailleurs la possibilité d'élargir l'application de cette méthode à d'autres biomarqueurs de *C. botulinum*.

4.30 Déterminants moléculaires corrélés à la perte d'efficacité des vaccins monovalents anti-H1N1 de 2009

M. Lemieux[1], J. Whitteker[1], M. Creskey[1], C. Li[2], J. Wang[2], T. Cyr[1], S. Li[1] et A. Farnsworth[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins (CEV), DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, The State Food and Drug Administration, République populaire de Chine

RÉSUMÉ : L'émergence d'un nouveau virus de la grippe en 2009 a déclenché à la fois une pandémie et une réponse mondiale rapide. Les premières souches vaccinales obtenues se cultivaient difficilement et ne produisaient que de faibles quantités d'antigènes. On a obtenu d'autres souches que l'on a par la suite utilisées pour la production de vaccins antigrippaux. Toutefois, peu après la mise sur le marché de nombreux vaccins monovalents contre cette pandémie, leur durée de vie a été revue à la baisse en raison de réductions inattendues de l'activité de l'HA. Nous avons analysé différents vaccins fabriqués dans le monde entier et avons remarqué des différences marquées sur le plan de la teneur en antigènes et de la stabilité. Nous avons observé que ces différences étaient corrélées à la souche utilisée pour produire le vaccin initial.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS : En réponse à la pandémie de grippe en 2009, de nombreux centres ont produit des souches vaccinales afin de donner aux fabricants les outils nécessaires pour créer un vaccin efficace. Les premières souches vaccinales obtenues se cultivaient difficilement, et on a effectué une sélection pour produire des souches ayant une meilleure croissance. Comme plusieurs autorités réglementaires avaient fait état d'une perte d'activité, nous avons analysé de nombreux vaccins et avons observé des différences sur le plan de la glycosylation, de la teneur en antigènes et de la stabilité des protéines. Nous avons corrélé ces différences avec les souches virales particulières utilisées pour produire les vaccins. Nous avons reproduit les différentes mutations dans de nouveaux virus afin de déterminer quelles étaient les contributions de chacune d'elles aux phénotypes respectifs.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons analysé de multiples vaccins monovalents contre la pandémie de grippe par spectrométrie de masse et par traitement thermique ou à faible pH avant une épreuve d'hémagglutination ou de sensibilité à la trypsine. Nous avons analysé différentes souches vaccinales par traitement à la PNGaseF et par traitement thermique ou à faible pH suivi d'une épreuve d'hémagglutination ou de sensibilité à la trypsine, ainsi que par l'étude de la morphologie des plaques, de la croissance et de l'activité de la neuraminidase. Nous avons modélisé les sites spécifiques de la molécule d'HA de la souche vaccinale corrélée à une diminution de la stabilité à l'aide de l'application Deep View Swiss PDB Viewer pour comprendre les contributions possibles aux phénotypes observés. Enfin, nous avons reproduit les mutations observées dans différents virus analogues à la souche A/California/7/2009 de manière individuelle ou combinée. Nous avons évalué ces souches après cette modification génétique afin de déterminer les contributions relatives aux phénotypes observés.

PRODUITS/RÉSULTATS : Nous avons observé que la teneur en antigènes et la stabilité conformationnelle du virus de la grippe étaient corrélées à la teneur en antigènes et à la stabilité du produit final. Nous avons démontré que la mutation Q223R, présente dans certaines souches analogues à la souche A/California/7/2009 utilisées pour produire les vaccins contre la pandémie, exerçait l'effet le plus marqué sur la stabilité conformationnelle.

INCIDENCES/PRODUITS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Cette étude enrichit nos connaissances sur le rôle des mutations individuelles dans la réplication et la croissance des virus de la grippe et sur leur contribution aux propriétés du produit vaccinal final.

4.31 À la recherche de solutions présentant moins de risques pour les produits contenant de l'azinphos-méthyl : une stratégie de transition

P.G. Levesque, PhD[1], N. McKenzie, MSc[1], M. Haber, PhD[1] et T. Caunter, MSc[1]

[1] Direction de l'évaluation de la valeur et de la pérennité, ARLA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : En vertu du programme de réévaluation des pesticides de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), les pesticides font l'objet d'une réévaluation selon des normes modernes visant à déterminer si, et dans quelles conditions, leur homologation demeure toujours acceptable. Dans le cas de certains usages de pesticides faisant l'objet d'une élimination graduelle, l'ARLA s'est engagée à aider les groupes de biens et services touchés à avoir accès à des pesticides et à des pratiques de gestion présentant moins de risques en mettant à leur disposition des forums de discussion appelés Stratégies de transition. Actuellement, de concert avec les intervenants, l'ARLA étudie différents produits, dont ceux qui contiennent les insecticides azinphos-méthyl et diazinon.

CONTEXTE : Les insecticides contenant l'ingrédient actif azinphos-méthyl (AZM) sont communément utilisés dans l'industrie fruitière. En 2004, dans le cadre de son programme de réévaluation, l'ARLA a conclu que les risques pour les travailleurs n'étaient pas conformes aux normes actuelles et a annoncé une élimination graduelle de tous les produits contenant de l'AZM d'ici 2012. L'Environment Protection Agency (EPA) des États-Unis a annoncé un calendrier similaire d'élimination graduelle en 2006. L'EPA et l'ARLA ont mis sur pied conjointement un projet pilote appelé AZM Transition Strategy (stratégie de transition pour l'AZM), dans le but d'atténuer les incidences sur les cultivateurs et de favoriser la réduction des risques par l'utilisation de produits de substitution de l'AZM. Les objectifs de la stratégie de transition canadienne étaient de collaborer avec les intervenants afin de : 1) définir un plan de travail précisant la marche à suivre pour obtenir l'homologation de produits de substitution présentant de plus faibles risques; 2) fournir de l'aide tout au long du processus réglementaire pour l'homologation des produits de substitution identifiés.

MÉTHODES : On a mis sur pied des groupes de travail réunissant des cultivateurs, des chercheurs et des responsables de la réglementation pour chacune des principales cultures touchées (canneberges et fruits de verger). Chacun de ces groupes a été consulté à de nombreuses reprises et a établi l'ordre prioritaire d'homologation des produits de substitution. Par ce processus, l'ARLA a communiqué les exigences en matière de données, les groupes de travail ont établi les besoins en matière de recherche, et un plan de travail a été arrêté. Au fur et à mesure de l'examen des exigences réglementaires par les membres des groupes de travail, les dossiers complets des produits étaient présentés à l'ARLA pour examen.

RÉSULTATS : À ce jour, la stratégie de transition pour l'AZM a permis la présentation ou l'homologation de plus de 50 % des produits de substitution dont la priorité avait été établie dans les plans de travail. D'autres dossiers réglementaires sont en préparation et devraient être présentés prochainement.

CONCLUSION : L'ARLA s'est engagée à collaborer avec les intervenants afin de trouver des produits de substitution présentant des risques moindres d'ici la fin de la période d'élimination graduelle de l'AZM.

4.32 Comment les objectifs des essais cliniques de supériorité et de non-infériorité ont nui au discours sur l'éthique des essais cliniques contrôlés contre placebo et contre témoin actif

K.Y.R. Li, MSc[1]

[1] Bureau de la science, Bureau des politiques, sciences et programmes internationaux, Direction des produits thérapeutiques, DGPSA, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'éthique de l'utilisation de placebos dans les essais cliniques est l'objet de vives controverses depuis 15 ans. Le processus amorcé par le Canada dans le but de concilier différentes perspectives d'ordre éthique s'est avéré long et laborieux, s'étalant sur plus de 10 ans, et a retardé l'adoption d'une directive réglementaire sur le plan expérimental des essais cliniques. Le nœud du problème tient au manque de prise en compte des conséquences des aspects scientifiques et de la méthodologie de recherche appliquée sur la validité des résultats de l'essai pour différents plans expérimentaux. En fin de compte, si on ne peut s'attendre à ce qu'un essai produise de manière fiable des résultats valables, son éthique doit être remise en question. Cette présentation sera utile pour explorer les prochaines étapes dans l'élaboration de directives réglementaires sur le plan expérimental des essais cliniques.

OBJECTIF : Expliquer les aspects scientifiques à l'origine de l'impasse qui persiste depuis 10 ans dans le processus de consultation nationale concernant l'utilisation de placebos dans les essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire.

HISTORIQUE ET CONTEXTE : Depuis l'inclusion d'un article concernant le contrôle par placebo dans la Déclaration d'Helsinki (DH) en 1996, un débat parfois houleux a cours au sujet de l'éthique d'une telle pratique. Le Canada a amorcé un processus visant à concilier les différentes positions prises par l'Énoncé de politique des trois conseils sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC) et la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). En définitive, ce processus a duré plus de 10 ans et a pris fin avec la mise à jour de l'EPTC et l'officialisation de l'adoption du document E10 de l'ICH, datant de 11 ans, sur le choix des groupes témoins dans les essais cliniques.

OBSERVATIONS : Le vrai débat au sujet de l'éthique du recours au contrôle par placebo ne se situe pas simplement au niveau de la comparaison entre témoins actifs et témoins placebo, mais plutôt à celui des aspects scientifiques expliquant la différence entre le plan expérimental d'un essai clinique de supériorité et celui d'un essai de non-infériorité. La différence entre un essai clinique de supériorité et un essai clinique de non-infériorité repose sur les tests statistiques utilisés. Un essai de supériorité est conçu pour démontrer qu'un traitement est plus efficace qu'un autre. Un essai de non-infériorité est conçu pour démontrer qu'un traitement n'est pas de manière appréciable plus mauvais qu'un autre.

Dans les essais de non-infériorité, l'absence d'insu est une caractéristique intrinsèque que l'on ne retrouve pas dans les essais contrôlés contre placebo. La nécessité de se tourner vers les renseignements historiques externes pour évaluer la validité relègue les essais de non-infériorité contrôlés contre témoins actifs à un statut semblable à celui des essais contrôlés historiques. En raison des conséquences méthodologiques, une conclusion de non-infériorité n'est pas une garantie de validité de l'étude. Les intervenants participant au débat éthique n'ont pas été tous disposés à reconnaître, à comprendre ou à accepter cette lacune du plan expérimental des essais de non-infériorité, ce qui explique l'impasse persistante et l'échec des négociations pendant de nombreuses années.

CONCLUSION : Les résultats d'un essai clinique sont valables et utiles lorsque l'instrument de recherche employé est bien défini, repose sur des bases scientifiques solides et respecte les principes d'ordre éthique. Un essai clinique présentant des faiblesses sur le plan méthodologique peut être considéré comme étant un gaspillage de ressources contraire aux principes éthiques, puisque les sujets de recherche sont exposés à des risques non nécessaires. Il est extrêmement difficile d'avoir des discussions en matière d'éthique de la recherche si l'on ne reconnaît pas l'importance des interactions entre la science et l'éthique. Tant que l'on continuera à ne pas tenir compte des aspects scientifiques caractérisant le plan expérimental des essais de non-infériorité, le débat se poursuivra.

4.33 Étude sur l'étape la plus déterminante de l'analyse microbiologique des aliments : la préparation de l'échantillon

F. Pagotto[1,2], N. Corneau[1,3], K. Hébert[1,2] et C. Luebbert[1,3]

[1] Division de la recherche, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Service de référence sur la listériose du Canada, Bureau des dangers microbiens, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Centre de référence pour les techniques de diagnostic rapide, Réglementation scientifique et salubrité des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les aliments sont des matières complexes et contiennent de nombreux inhibiteurs qui représentent des défis particuliers pour les laboratoires de microbiologie qui utilisent des méthodes diagnostiques moléculaires rapides. Les aliments couramment analysés contiennent une faible concentration d'organismes pathogènes suspects, ou n'en contiennent pas du tout; par conséquent, le défi consiste, comme le dit le proverbe, « à chercher une aiguille dans une botte de foin ». Dans la présente étude, nous décrivons une nouvelle méthode de préparation qui permet de retirer de l'échantillon les matières inhibitrices tout en concentrant les organismes pathogènes d'origine alimentaire. Cette méthode pourrait être appliquée aux techniques courantes de préparation de l'échantillon utilisées dans les laboratoires canadiens, avant l'isolement des bactéries, virus et parasites pathogènes.

OBJECTIFS : Dans le cadre de cette étude, nous voulions mettre au point une nouvelle méthode de préparation de l'échantillon applicable aux matrices alimentaires, qui élimine les particules nuisant aux opérations en aval, telles la détection et la caractérisation. Pour ce faire, nous avons utilisé *Listeria monocytogenes* comme paradigme pour vérifier la méthode.

PLAN : Des échantillons de charcuteries prêtes à manger (PAM) ou de fromage à pâte molle ont été ajoutés à un bouillon d'enrichissement primaire pour *Listeria* et ont été homogénéisés 5 minutes dans un sac stomacher muni d'une membrane. Le contenu a été filtré à travers une colonne de « pierres » pour l'exclusion des particules grossières, puis à travers un filtre de 75 µm avant d'être centrifugé 10 minutes à 5 000 × g. Le culot a été remis en suspension dans 1-2 mL de tampon phosphate salin (PBS) et ensemencé sur un milieu sélectif pour l'isolement des bactéries *L. monocytogenes* viables. Les expériences utilisant 1-10 UFC/g avec des cellules endommagées de *L. monocytogenes* permettront d'établir la limite de détection et de déterminer si une courte période d'enrichissement est nécessaire. La suspension de 1-2 mL de PBS utilisée pour l'ensemencement direct sera divisée en trois : 100 µL seront utilisés pour une épreuve PCR de diagnostic rapide (MFLP-78) ciblant le gène *hlyA* et permettant de déterminer si le microorganisme est présent ou non; 500 µL seront utilisés pour l'ensemencement direct; et 400 µL seront ajoutés à 4 mL de bouillon d'enrichissement pour *Listeria* (LEB) afin de favoriser la croissance dans les cas où l'échantillon contiendrait moins de 5 cellules par échantillon de 25 grammes.

PRODUITS/RÉSULTATS : Nous avons contaminé artificiellement de la viande froide de dinde ou du fromage avec *L. monocytogenes* et nous les avons entreposés 48 heures à 4 °C. Nous avons effectué un dénombrement dans les doubles des échantillons pour révéler des concentrations d'enrichissement de 25 à 1 500 unités formant des colonies par gramme (UFC/g). Même lorsque les quantités inoculées étaient faibles, la méthode a permis la détection de la charge d'organismes pathogènes sans perte de sensibilité. Nous avons réussi à isoler *L. monocytogenes* en deux jours.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS : Les technologies émergentes reposant sur la nanotechnologie ou la microfluidique requièrent une petite quantité d'échantillon exempt de débris nuisibles. La méthode décrite ici facilitera le transfert de telles technologies vers l'industrie alimentaire et sera un complément utile aux méthodes classiques d'isolement des organismes pathogènes d'origine alimentaire que l'on trouve dans des matrices alimentaires complexes.

4.34 Les médias sociaux et la gestion des urgences

W. Wells[1]

[1] Bureau des préparatifs d'urgence, DGRP, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : L'utilisation des médias sociaux par les premiers répondants et les organismes gouvernementaux pour surveiller les urgences, y répondre et faire rapport à ce sujet est une tendance à la hausse. Dans la présente étude, nous examinons l'importance des médias sociaux dans la surveillance et la réponse en matière de gestion des urgences et cherchons à déterminer si cette importance l'emporte sur les risques liés à la communication inhérents aux médias sociaux. Ces risques liés à la communication sont notamment les suivants : 1) le risque que les mises à jour de l'information soient inexactes, qu'elles n'aient pas été approuvées (par la haute direction) ou qu'elles contiennent des renseignements trompeurs en raison de l'instantanéité qui est le propre des médias sociaux; 2) le risque d'une surveillance de l'information inadéquate en raison de la fausseté de certains renseignements glanés sur les plates-formes des médias sociaux. D'après des examens préliminaires de la littérature disponible et des études de cas réalisées sur des situations d'urgence récentes (y compris la pandémie de H1N1, le séisme et l'épidémie de choléra survenus en Haïti, ainsi que d'autres situations d'urgence ou catastrophes naturelles plus récentes), il est avantageux d'adopter une politique plus large en matière de médias sociaux, qui peut contribuer à sauver la vie des Canadiens en cas d'urgence.

OBJECTIF : Cette étude vise à mettre en lumière les risques et les avantages de l'utilisation des médias sociaux dans la gestion des urgences et de déterminer si les avantages d'une politique plus large du gouvernement du Canada en matière de médias sociaux l'emportent sur les risques liés à la communication.

MÉTHODE : La recherche comprend une analyse exhaustive de l'environnement, y compris les aspects suivants : recension des études existantes sur l'utilisation des médias sociaux dans la gestion des urgences, examen du recours aux médias sociaux durant des événements planifiés tels que les Jeux olympiques de Vancouver en 2010 et les sommets du G8 et du G20. On évaluera également la politique actuelle du gouvernement du Canada en matière de médias sociaux (c'est-à-dire Twitter, Facebook) ainsi que le logiciel disponible pour les adapter aux impératifs de la gestion des urgences (c'est-à-dire ArcGIS, un système d'information géographique).

RÉSULTATS : Les premiers résultats indiquent que le recours depuis peu aux médias sociaux durant les situations d'urgence présente de nombreux risques en matière de communication alors que les premiers répondants et les organismes gouvernementaux utilisent de plus en plus ce moyen pour surveiller les urgences, y répondre et faire rapport à ce sujet. Les premiers résultats font également ressortir les avantages du recours aux médias sociaux dans les situations d'urgence, qui peut permettre de sauver des vies. Ces avantages sont notamment les suivants :

- Localiser les personnes lors d'une situation d'urgence grâce à Twitter ou à l'identification de la provenance d'un SMS.
- La collecte d'information et de renseignements concernant le manque de ressources, les problèmes liés à infrastructure (p. ex. fermeture de routes), les mises à jour de l'information, etc.
- Ouverture de canaux de communication avec le public. On peut ainsi non seulement partager de l'information avec le public, mais aussi tisser des liens avec celui-ci.

MISE EN ŒUVRE : Pour exploiter tout le potentiel des médias sociaux, il faudrait que la politique du gouvernement du Canada pose les jalons de l'ouverture du paysage de ces médias. Si cela devenait une réalité, Santé Canada pourrait implanter sur différentes plates-formes de médias sociaux une présence visant exclusivement la gestion des urgences, ainsi que des logiciels conçus pour améliorer la surveillance de telles plates-formes, et utiliser de tels outils pour informer le public pendant et avant les situations d'urgence. Après l'implantation d'un réseau concret de médias sociaux par le Ministère, le dialogue avec le public par l'intermédiaire des médias sociaux pourrait permettre de

l'informer des initiatives et des stratégies en matière de gestion des urgences susceptibles d'avoir des répercussions directes sur les citoyens.

CONCLUSION : Comme nous l'avons dit, l'utilisation des médias sociaux pour la gestion des urgences pose des risques en matière de communication. D'autres risques inhérents à un tel usage des médias sociaux sont notamment le piratage informatique, l'incapacité des ressources humaines à soutenir le rythme du dialogue engendré par les médias sociaux et la possibilité pour les membres du public de publier des renseignements négatifs ou erronés. Si de tels risques peuvent se poser dans le cadre d'une stratégie de médias sociaux engagée et transparente, ils peuvent cependant être largement compensés par les avantages possibles pour la sécurité du public canadien. Dans un tel cas, il pourrait être justifié d'élargir la politique du gouvernement du Canada en matière de médias sociaux afin de tendre vers une politique plus axée sur un secteur de programme en particulier.

4.35 Caractérisation de particules de polystyrène fines et nanométriques par cytométrie de flux

E. Mutzke[1], E. Chomyshyn[2], K. Nguyen[1] et A.F. Tayabali, PhD[1]

1 Laboratoire de biotechnologie, BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Division des services scientifiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les nanoparticules (NP) sont des particules dont l'une des dimensions est inférieure ou égale à 100 nm. Comme on utilise de plus en plus les NP dans des applications environnementales et thérapeutiques ainsi que dans des emballages et des produits de consommation, il devient urgent d'effectuer des recherches sur les méthodes permettant d'analyser leurs caractéristiques et sur les effets possibles sur la santé de l'exposition à de tels produits. Dans cette perspective, la présente étude visait à élaborer et à mettre en œuvre des méthodes de détection et de caractérisation des NP dans les suspensions liquides et dans les cellules mammaliennes. La méthodologie mise au point dans cette recherche viendra enrichir la gamme de techniques analytiques disponibles pour l'étude des NP et permettra aux évaluateurs d'obtenir des données à jour sur les NP qui les intéressent.

OBJECTIF : Cette étude, qui utilise comme modèle des particules de polystyrène (PPS) à granulométrie fine et nanométrique, a été élaborée dans le but de déterminer la limite inférieure de détection de la taille et de la concentration des particules. Cet exercice a été effectué avec des particules diluées ou absorbées par des cellules mammaliennes. Un autre objectif était de voir s'il était possible de mesurer et de manipuler le degré d'agglomération de ces particules.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : On a utilisé des PPS (de 20 à 2 000 nm) dans des séries de dilution ou une lignée cellulaire de macrophages de souris (J774A.1). On a employé un cytomètre BD FACSCalibur™ pour la caractérisation et un microscope confocal Nikon C1 pour la confirmation des données. Pour l'étude par dilution, on a ajouté des PPS de différentes tailles à divers diluants, avec pour objectif de réduire au minimum l'agglomération. On a analysé différentes concentrations de PPS diluées pour déterminer la limite de détection du cytomètre. Pour les expériences avec les macrophages, les cellules ont reçu des PPS de taille et de concentration variables avant la prise de mesures de l'absorption et de l'agglomération.

RÉSULTATS : Le diluant le plus efficace pour la réduction de l'agglomération a été la BSA à 1 %, car c'est celui qui a produit le coefficient de variation le plus faible. Le cytomètre permet une discrimination des PPS diluées par taille et par concentration ($\geq$ 200 nm et 10^1 PPS/ml). Il a été possible de déterminer le degré d'agglomération à l'aide du nombre de pics de fluorescence. Des billes de tailles différentes apparaissaient dans des régions discrètes des représentations graphiques de la diffusion vers l'avant (FSC) par rapport à la diffusion latérale (SSC) et des histogrammes de fluorescence. Dans le cas des macrophages traités aux PPS, on a observé une corrélation linéaire entre la taille des billes $\geq$ 20 nm et la granularité/complexité cellulaire. Il n'a pas été possible de déceler des changements de concentration des PPS par des changements de SSC.

CONCLUSION : À l'aide du cytomètre, il a été possible de détecter des PPS jusqu'à 200 nm après dilution et jusqu'à 20 nm après absorption par les cellules. Les résultats présentés ici démontrent que la cytométrie de flux put être une méthode utile pour la détection et la caractérisation des PPS. On prévoit poursuivre les recherches pour étudier les effets des PPS sur différents types de cellules et pour déterminer si cette méthode peut être appliquée à différents types de NP.

4.36 Renforcement des capacités de réglementation : l'initiative canadienne pour le vaccin anti-VIH

A. Ng[1] et B. Chauhan[1]

[1] Bureau de la politique et de la collaboration internationale, DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : En vertu de l'Initiative canadienne de vaccin contre le VIH (ICVV), Santé Canada est responsable du programme de renforcement des capacités de réglementation dans le cadre de l'ensemble de ses efforts en vue de mettre au point un vaccin contre le VIH qui soit à la fois sûr, abordable, efficace et accessible dans le monde entier. Santé Canada entend renforcer les capacités de réglementation des organismes réglementaires nationaux (ORN) en voie de création, qui seront chargés de veiller à l'intégrité scientifique et éthique des essais cliniques sur les vaccins contre le VIH/sida se déroulant dans leur pays. Dans les pays où des ORN sont en voie de création, Santé Canada a mis en œuvre des initiatives visant à renforcer les capacités de réglementation des essais cliniques sur les vaccins contre le VIH/sida, par l'élaboration de solutions de formation novatrices et fondées sur des données probantes en matière de renforcement des capacités.

OBJECTIFS : Renforcer les capacités de réglementation des organismes réglementaires nationaux (ORN) en voie de création, qui seront chargés de veiller à l'intégrité scientifique et éthique des essais cliniques sur les vaccins contre le VIH/sida se déroulant dans leur pays.

DESCRIPTION : Les membres du personnel responsable des politiques et de la réglementation ont mis à profit l'interface science-politique en travaillant en étroite collaboration avec des examinateurs scientifiques et des spécialistes en la matière afin d'élaborer et de proposer des activités de renforcement des capacités de réglementation reposant sur des données probantes. La mise en œuvre de solutions de formation à cet égard est passée par deux étapes importantes utilisant l'interface science-politique. Tout d'abord, on a procédé à une évaluation des besoins afin de s'assurer que les solutions étaient adaptées aux besoins particuliers en matière de réglementation des ORN en voie de création; deuxièmement, on a tiré profit de l'expertise des examinateurs scientifiques que l'on a traduite en expérience d'apprentissage pratique susceptible d'être appliquée par les ORN dans les situations propres à leur pays.

RÉSULTATS : Depuis que l'initiative a été renouvelée en 2010 et que le programme clé de renforcement des capacités de réglementation y a été ajouté, Santé Canada a à son actif les réalisations suivantes :

- Le Forum international de réglementation de la DGPSA a vu sa structure et le contenu de ses cours modifiés afin de répondre aux besoins en matière de réglementation dont avaient fait état les ORN en cours de création.
- Préparation et prestation de séances de formation en matière réglementaire par l'intermédiaire de forums sur les vaccins et les essais cliniques, et parrainage des ORN admissibles pour leur permettre de participer à ces forums pour approfondir leurs connaissances et encourager les échanges de meilleures pratiques réglementaires.
- Élaboration et prestation de programmes de mentorat assisté en matière d'examen ainsi que de cours sur les vaccins et les essais cliniques, en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé.

PRODUITS : Les ORN en cours de création et l'Organisation mondiale de la santé ont exprimé leur gratitude à Santé Canada pour l'aide apportée dans le renforcement des capacités de réglementation. Une réflexion sur les enseignements tirés et les réussites au cours de la dernière année servira à améliorer les initiatives de renforcement des capacités de réglementation et à les rendre plus novatrices, afin que Santé Canada continue à s'acquitter de ses responsabilités en vertu du programme de renforcement des capacités de réglementation de l'ICVV.

4.37 Toxicité mitochondriale des points quantiques de tellurure de cadmium chez les cellules de mammifères

K. Nguyen[1], P. Rippstein[2], J. Tan[2], *W. Willmore[3] et A.F. Tayabali[1]

[1] Laboratoire de biotechnologie, Division des études mécanistiques, BRSSE, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Université d'Ottawa, Institut de cardiologie, Ottawa (Ont.)
[3] Carleton University, Biology Department, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Santé Canada a la responsabilité d'élaborer un cadre de réglementation pour les nanomatériaux. L'étude des mécanismes de la toxicité de différents nanomatériaux fournira une base pour leur classification aux fins de la réglementation et pour la recommandation de stratégies de gestion des risques. Les points quantiques (nanoparticules) de tellurure de cadmium (CdTe) sont couramment utilisés en microélectronique ainsi qu'en recherche biomédicale et ils présentent un formidable potentiel pour l'imagerie médicale, l'établissement de diagnostics et les thérapies ciblées. Même si des études antérieures ont révélé la toxicité de ces nanoparticules, les mécanismes de cette toxicité ne sont toujours pas bien compris. Dans la présente étude, nous avons examiné les mécanismes de la toxicité des points quantiques de CdTe dans les cellules de mammifères. Les résultats ont indiqué qu'une exposition aux points quantiques de CdTe était toxique pour les mitochondries et rendait les cellules dysfonctionnelles.

OBJECTIF : L'objectif de la présente recherche était d'étudier les mécanismes de la toxicité des points quantiques de CdTe par un examen des effets des nanoparticules sur les mitochondries des cellules de mammifères.

PLAN : Nous avons exposé des cellules HEPG2 de carcinome hépatocellulaire humain à différentes concentrations de points quantiques de CdTe pendant 24 heures. Nous avons utilisé la microscopie confocale et la microscopie électronique à transmission (MET) pour examiner la morphologie des mitochondries. Nous avons effectué des analyses enzymatiques et des tests ELISA (*enzyme-linked Immunosorbent assay*) pour évaluer le stress oxydatif subi par les cellules exposées. Nous avons utilisé des mitochondries isolées pour déterminer les modifications subies par les composantes de la chaîne respiratoire et la façon dont la respiration cellulaire a été touchée.

PRODUITS/RÉSULTATS : Les résultats obtenus par microscopie confocale et par MET ont révélé que le traitement aux points quantiques de CdTe avait provoqué un accroissement de la taille des mitochondries et une modification de leur potentiel membranaire. Les cellules traitées ont également manifesté un accroissement de leur production d'espèces réactives de l'oxygène, une diminution de leur taux de glutathion, une diminution du rapport glutathion réduit/glutathion oxydé et un accroissement de l'activité de la superoxyde dismutase, ce qui semble indiquer que les cellules ont subi un stress oxydatif. Les points quantiques de CdTe ont également entraîné une modification des taux et de l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire ainsi qu'une diminution de la respiration cellulaire, ce qui indique une dysfonction des mitochondries.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS : Les résultats indiquent que les points quantiques de CdTe ont manifesté une toxicité mitochondriale par la modification de la morphologie et du fonctionnement des mitochondries. La présente étude a permis d'obtenir de précieux détails quant aux mécanismes de la toxicité des points quantiques (nanoparticules) de CdTe dont la compréhension pourrait se révéler importante pour les évaluateurs de Santé Canada et pour la communauté scientifique en général en ce qui a trait à la détermination des risques potentiels posés par les nanomatériaux.

* Cette recherche est effectuée sous la co-supervision de W. Willmore (Carleton University) et d'A.F. Tayabali (Santé Canada).

4.38 Effets de l'exposition aux rayons ultraviolets sur la cytotoxicité des points quantiques de tellurure de cadmium

K. Nguyen[1], S. Qutob[2], *W. Willmore[3] et A.F. Tayabali[1]

[1] Laboratoire de biotechnologie, Division des études mécanistes, BSSER, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Division des lasers et de l'électro-optique, BPCRPCC, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[3] Université Carleton, Département de biologie, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les points quantiques de tellurure de cadmium (PQ-TeCd) ont un grand potentiel à titre de sondes fluorescentes dans le domaine de l'imagerie médicale diagnostique. Ces applications sont en général associées aux rayons ultraviolets (UV). Il est important de comprendre les mécanismes de la lésion cellulaire induite par les PQ-TeCd exposés aux rayons UV pour pouvoir évaluer les risques posés par les nanoparticules et promouvoir leur application clinique. Dans cette étude, nous examinons les effets des rayons UV sur la toxicité des PQ-TeCd dans les cellules hépatiques humaines, car le foie semble être un des principaux organes cibles de la toxicité des PQ lors de l'utilisation des nanoparticules dans des applications cliniques. Les cellules ont été exposées à des PQ-TeCd dans différentes conditions d'éclairage. Les résultats ont révélé que les rayons UV provoquaient une augmentation marquée de la toxicité des PQ-TeCd. Ces observations donnent des renseignements d'ordre mécaniste sur la toxicité des PQ-TeCd qui aideront les responsables de la réglementation à définir les conditions d'utilisation sécuritaire de ces nanoparticules.

OBJECTIF : Le but de cette étude était d'examiner les effets des rayons UV sur la cytotoxicité des PQ-TeCd dans une lignée de cellules hépatiques humaines.

PLAN : On a utilisé différentes concentrations (10^{-5} à 10 µg/ml) de PQ-TeCd pour l'exposition de cellules d'hépatome humain HepG2 dans différentes conditions d'éclairage. Dans une série d'expériences, les cellules ont été exposées à des PQ-TeCd pendant 24 h à l'obscurité ou dans des conditions d'éclairage fluorescent ambiant de la pièce, ou encore en présence de rayons UVA (365 nm, 3 mW/cm^2) pendant des périodes de durée variable (2 à 24 h). Dans une autre série d'expériences, les PQ-TeCd seuls ont été exposés au préalable à des rayons UVA (365 nm, 3 mW/cm^2) ou UVB (312 nm, 3 mW/cm^2) pendant 2 h avant d'être ajoutés à la culture cellulaire et incubés pendant 24 h. On a utilisé une épreuve au MTT [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium] pour mesurer la viabilité/cytotoxicité des cellules à l'essai et pour optimiser les conditions d'exposition.

PRODUITS/RÉSULTATS : Dans les cellules exposées à l'obscurité à des PQ-TeCd non préalablement traités aux rayons UV, la cytotoxicité a été de 10 à 20 % inférieure à celle des cellules exposées à des PQ-TeCd dans des conditions d'éclairage ambiant de la pièce. Par contre, l'exposition des cellules à des PQ-TeCd en présence de rayons UVA s'est traduite par une augmentation de 15 à 60 % de la cytotoxicité. Pour les valeurs choisies de durée et de dose d'exposition aux UV, on n'a constaté aucun changement observable de la viabilité des cellules témoins qui avaient été traitées uniquement aux UV. La cytotoxicité observée après l'exposition des cellules à des PQ-TeCd préalablement traités aux rayons UVA ou UVB était moins élevée (de 10 à 15 %) que celle observée après l'exposition des cellules à des PQ-TeCd non préalablement traités.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS : Les résultats indiquent que les rayons UV ont pour effet d’accroître de façon considérable la toxicité des PQ-TeCd à l’égard des cellules mammaliennes exposées à ces nanoparticules. L’étude a confirmé l’existence d’une corrélation entre la toxicité des PQ-TeCd et la réaction de photolyse des nanoparticules qui produit des espèces réactives de l’oxygène et du cadmium libre toxiques. Cette étude fournit des renseignements qui devraient être pris en compte par les évaluateurs en ce qui concerne la toxicité associée aux PQ-TeCd activés par les rayonnements qui pourraient être utilisés dans un proche avenir en milieu clinique.

* Ces travaux sont effectués sous la direction conjointe des Drs Willmore (Université Carleton) et Tayabali (Santé Canada)

4.39 Une application de la spectrométrie de masse avec dilution isotopique : détermination de la quantité d'ochratoxine A dans l'Étude canadienne sur l'alimentation totale

P. Pantazopoulos [1], J. Tam [1], P.M. Scott [2], J. Moisey [2], R.W. Dabeka [3] et I.D.K. Richard [4]

[1] Division de la recherche sur les aliments, Région de l'Ontario, DGRP, Santé Canada, Toronto (Ont)
[2] Direction des aliments, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Dans cette étude, nous mesurons les quantités d'ochratoxine A (OTA) dans un régime alimentaire canadien typique. L'OTA est une mycotoxine qui a été associée à des néphropathies chez l'humain et l'animal et a été classée dans le groupe des substances « peut-être cancérogènes pour l'homme » par le Centre international de recherche sur le cancer. On a analysé la teneur en OTA de 140 échantillons dans le cadre de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale. Les résultats indiquent que 73 % des aliments analysés présentaient des niveaux détectables d'OTA et que les taux les plus élevés de contamination par cette substance se retrouvaient dans les échantillons de pain.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude était double : mettre au point une méthode sensible pour mesurer les niveaux d'OTA dans une étude sur l'alimentation totale et déterminer quels produits alimentaires sont les plus contaminés afin de caractériser plus précisément les risques pour la santé.

DESCRIPTION : L'Étude canadienne sur l'alimentation totale, qui présente les produits alimentaires caractéristiques de l'alimentation des Canadiens, est un important programme de surveillance du gouvernement. Les données obtenues servent à surveiller les niveaux de nutriments et de contaminants et les tendances à cet égard dans notre approvisionnement alimentaire et à éclairer la planification et l'élaboration des politiques. On a analysé la teneur en OTA de 140 échantillons dans le cadre de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale. Les échantillons ont été obtenus dans des commerces de détail de deux villes canadiennes, soit Québec et Calgary, en 2008 et en 2009 respectivement. Les études sur l'alimentation totale posent un défi analytique parce que chaque produit alimentaire est différent. Nous avons mis au point une nouvelle méthode analytique prévoyant l'extraction par un solvant acidifié, le passage sur une colonne d'immunoaffinité pour la purification, la chromatographie en phase liquide associée à la spectrométrie de masse pour l'identification et la quantification, et l'utilisation d'une OTA marquée par un isotope uniformément stable à titre d'étalon interne de récupération.

RÉSULTATS : La méthode est exacte (récupération moyenne de 101 %) et précise (ÉTR 5,5 %) d'après 17 analyses effectuées en double sur différents produits alimentaires sur une période de deux ans. On a analysé la teneur en OTA de 140 composites d'aliments dans le cadre de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale. Les échantillons ont été recueillis par l'Agence canadienne d'inspection des aliments obtenus dans des commerces de détail de deux villes canadiennes, soit Québec et Calgary, en 2008 et en 2009 respectivement. Les résultats indiquent que 73 % (102/140) des échantillons présentaient des niveaux détectables d'OTA.

CONCLUSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Le pain est une denrée de très grande consommation tant chez les adultes que chez les enfants. Les résultats indiquent qu'au Canada, le pain, et de manière plus générale les produits alimentaires contenant des céréales, semblent être une source très importante d'exposition à l'OTA pour les années d'échantillonnage 2008 et 2009. Santé Canada envisage actuellement l'adoption de teneurs maximales d'OTA à titre d'outil de gestion des risques pour la santé.

4.40 Conformité aux bonnes pratiques cliniques et application de celles-ci : une approche proactive par la promotion de la conformité

C. Proulx, BSc[1], A. Kasina, MSc, BPharma[1] et C. Hilder, BSc[1]

[1] Inspectorat de la DGPSA, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les exigences réglementaires sont fréquemment sujettes à interprétation. Les intervenants de la recherche clinique sur les médicaments destinés à l'humain au Canada, en particulier, éprouvent de la difficulté à cet égard lorsqu'ils tentent de se conformer au Règlement. Pour s'attaquer à ce problème, l'Inspectorat a mis en œuvre des initiatives de promotion de la conformité, telles que les séances d'information sur les bonnes pratiques cliniques (BPC) organisées dans six villes canadiennes en novembre 2010. Lors de ces séances, on a présenté de l'information sur les exigences de la réglementation et sur les attentes de Santé Canada en matière de conformité; elles ont également été l'occasion de recevoir les commentaires des intervenants sur la manière dont Sant Canada pourrait promouvoir la conformité dans ce secteur.

CONTEXTE : Le nouveau volet réglementaire portant le libellé « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » a pris effet en septembre 2001. Depuis, des activités réglementaires se sont déroulées, y compris des inspections, des vérifications de la conformité et des enquêtes sur les études cliniques. Les principaux objectifs de ces activités, menées principalement chez les chercheurs qualifiés, les promoteurs et les organismes de recherche sous contrat, sont de s'assurer que les principes généralement acceptés des bonnes pratiques cliniques sont respectés, de valider les données obtenues et de vérifier la conformité au titre 5 du Règlement. Le Règlement laisse place à une grande part d'interprétation, ce qui amène les intervenants qui réalisent des essais cliniques à poser de nombreuses questions et à avoir de la difficulté à se conformer aux exigences réglementaires.

MÉTHODE : Plusieurs initiatives de promotion de la conformité ont été mises en place; la principale activité récente est l'organisation d'une série de séances d'information données partout au Canada en novembre 2010. Ces séances d'information ont été offertes par le personnel du programme de l'Inspectorat de la DGPSA et de la DGRP, avec l'appui de la DPT et de la DPBTG, ainsi que du BCPP.

RÉSULTATS : Tout au long de ce forum, les intervenants ont relevé les principaux points du Règlement qui posent des difficultés de mise en œuvre et pourraient faire l'objet de directives plus détaillées. Il a été démontré que l'atteinte de la conformité passait impérativement par une communication claire et ouverte entre les intervenants et Santé Canada.

INCIDENCES : Les intervenants se sont montrés enthousiastes d'avoir eu la possibilité d'en apprendre davantage au sujet des exigences des BPC canadiennes, de faire part de leurs réflexions sur les questions de conformité et de pouvoir rencontrer les membres du personnel de Santé Canada. Le Programme de conformité aux BPC de Santé Canada utilisera leurs commentaires pour adapter les directives et les politiques futures. Un rapport sur les évaluations des séances d'information et les commentaires reçus est en préparation pour analyser les résultats de celles-ci et élaborer un plan d'initiatives futures pour la promotion de la conformité.

CONCLUSIONS : Il a été conclu qu'il est avantageux pour la promotion de la conformité dans le déroulement des essais cliniques au Canada de multiplier les initiatives de promotion de la conformité et les instructions sur certains aspects particuliers du Règlement.

4.41 Feuille de route concernant la règlementation canadienne des animaux vivants issus de la biotechnologie et de leurs produits

S. Rotaru[1], M. Trainer[1], K. Ali[1] et G. Arvanitakis[1]

[1] BECSN, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Le but du présent projet était d'élaborer un guide de règlementation, ou « feuille de route », pour la biotechnologie, qui soit axé sur l'unification des approches existantes en matière de réglementation des animaux vivants et de leurs produits. La feuille de route fournit un aperçu complet des intervenants responsables de la réglementation des diverses utilisations biotechnologiques dont font l'objet les animaux, des instruments législatifs permettant leur évaluation et des personnes-ressources dans chacun des centres de responsabilité en matière de règlementation. Un guide similaire a été rédigé au sujet des microorganismes.

CONTEXTE : Le Canada règlemente les animaux issus de la biotechnologie, leurs produits et leurs sous-produits selon l'utilisation qui en est prévue. Si vous avez l'intention de produire, d'importer, de vendre, de distribuer ou d'utiliser des animaux vivants, leurs produits ou leurs sous-produits, le gouvernement du Canada vous recommande de consulter les ministères et les organismes appropriés, comme il est indiqué dans le présent guide de réglementation. La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE 1999] joue un rôle important dans la réglementation des animaux nouveaux issus de la biotechnologie. Toutefois, lorsqu'un tel animal est visé par une des lois ou un des règlements mentionnés à l'annexe 4 de la LCPE 1999, cette loi ou ce règlement est considéré comme étant équivalent à la LCPE 1999, et l'animal est exempté des exigences de notification de la LCPE 1999 concernant les substances nouvelles. La redondance de la réglementation est ainsi évitée, ce qui assure l'efficacité du processus.

OBJECTIF : Le présent projet vise d'une part, à sensibiliser les déclarants ainsi que les organismes de réglementation sur la façon dont le Canada règlemente les animaux vivants ainsi que leurs produits et, d'autre part, à éliminer toute confusion possible à ce sujet.

MÉTHODE : L'information en question a été amassée au fil de nombreux échanges avec des organismes de réglementation du gouvernement du Canada ainsi qu'avec des membres du groupe de travail interministériel sur la biotechnologie animale. De plus, nous avons examiné en profondeur les lois et règlements régissant les animaux vivants et leurs produits au Canada.

PRODUIT : La feuille de route concernant les animaux vivants et leurs produits est un guide d'une page qui indique clairement tous les instruments législatifs permettant l'évaluation de tels produits et les personnes-ressources de chacun des centres de responsabilité en matière de règlementation.

CONCLUSIONS : Le présent guide vise à regrouper en un seul document les informations les plus complètes et à jour concernant la réglementation canadienne relative aux animaux vivants issus de la biotechnologie. Nous espérons que ce document permettra de trouver plus facilement les organismes de règlementation appropriés aux produits animaux en question. La feuille de route n'est actuellement offerte qu'à l'interne, mais nous allons de l'avant avec l'intention de rendre ces renseignements publics dans un avenir rapproché.

4.42 Détermination rapide et précise de la puissance du vaccin contre la varicelle au moyen de l'amplification en chaîne par polymérase quantitative

M. Russell, MSc[1], C. Li[2], J. Wang[2], R. He[3], L. Larocque[1], A. Farnsworth[1] et X. Li[1]

1 Centre d'évaluation des vaccins, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Instituts nationaux de contrôle des aliments et des médicaments, Secrétariat d'État aux produits alimentaires et pharmaceutiques, Beijing, Chine
3 Laboratoire national de microbiologie, ASPC, Winnipeg (Man.)

RÉSUMÉ : Tous les vaccins destinés aux humains doivent être soumis à des essais avant qu'on en autorise la vente au Canada, et cette étape cruciale de contrôle de la qualité relève de Santé Canada. La demande à l'égard des vaccins contre la varicelle, qui visent à protéger les enfants contre cette maladie, est de plus en plus grande; il y a donc un urgent besoin de concevoir des essais plus rapides et plus précis afin d'en contrôler la qualité. La présente étude décrit la mise au point d'une nouvelle méthode permettant d'obtenir rapidement des mesures précises sur le vaccin contre la varicelle. L'application future de cette méthode au contrôle régulier de la qualité des vaccins pourrait accroître la disponibilité du vaccin contre la varicelle.

OBJECTIFS/CONTEXTE : La puissance des vaccins contre la varicelle est actuellement déterminée par la méthode des plages de lyse, qui consiste à incuber le virus avec les cellules pendant sept jours afin de permettre aux plages de lyse virales de se former, puis à compter les plages de lyse à l'œil nu. Cette méthode comporte les limites suivantes : 1) durée de l'essai; 2) grand besoin de main-d'œuvre; 3) résultats ambigus entraînant des variations au sein des laboratoires et entre ceux-ci. Récemment, le Comité consultatif national de l'immunisation a recommandé à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) de modifier le calendrier d'immunisation systématique des enfants afin que soient administrées deux doses du vaccin contre la varicelle, plutôt qu'une seule, comme c'est le cas actuellement. En raison de l'augmentation de la demande à l'égard de ce vaccin, il est nécessaire de disposer d'un nouvel essai permettant d'accroître la capacité des fabricants et des organismes de réglementation de fournir un plus grand nombre de lots de vaccins tout en respectant les mêmes les exigences de qualité.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Nous avons conçu un nouvel essai qui permet d'évaluer la puissance des vaccins contre la varicelle au moyen de la PCR quantitative combinée à une technique permettant d'infecter plus efficacement les cellules. Grâce à cette méthode, il est possible d'obtenir les résultats relatifs à la puissance des vaccins 24 h après l'infection. En plus d'en réduire la durée, nous avons modifié l'essai en y ajoutant une plaque à 96 cupules qui permet un haut débit. En ayant recours à la PCR, nous avons aussi informatisé l'acquisition des données, réduisant par le fait même la variation au sein des laboratoires et entre ceux-ci.

PRODUITS/RÉSULTATS : Cet essai présente une reproductibilité et une précision acceptables si on le compare à la méthode traditionnelle des plages de lyse qui repose sur le dénombrement manuel des plages de lyse sept jours après l'infection.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : Par rapport à la méthode traditionnelle des plages de lyse, notre essai constitue une méthode à haut débit présentant une variation réduite et fournissant les résultats visés en 24 h avec une précision et une reproductibilité acceptables. La demande de vaccins contre la varicelle étant croissante, notre essai permettra aux fabricants et aux organismes de réglementation de fournir un plus grand nombre de lots de vaccins tout en assurant la qualité de ces vaccins.

4.43 Le fragment A de la protéine CRM_{197} présente des différences structurales frappantes par rapport au domaine catalytique de la toxine diphtérique de type sauvage, comme le révèle la spectroscopie RMN

S. Sauvé, PhD[1], G. Gingras, BSc[1] et Y. Aubin, PhD[1]

[1] Centre d'évaluation des vaccins, DPBTG, DGPSA, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Les vaccins contre le méningocoque de sérogroupe C ou contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) reposent sur la liaison chimique de l'ingrédient actif, soit un ou plusieurs polysaccharides isolés à partir de la bactérie, à une protéine porteuse comme la protéine CRM_{197} (protéine à réaction croisée). Cette dernière est un mutant naturel de la toxine diphtérique issu d'une modification unique du gène qui produit une molécule non toxique. Ces vaccins font appel à la capacité de la protéine CRM_{197} de stimuler le système immunitaire (d'agir comme un adjuvant) afin d'accroître la production d'anticorps neutralisants contre la bactérie cible. La spectroscopie RMN nous permet de démontrer que le fragment A de la protéine CRM_{197} présente une structure très différente de celle du domaine correspondant de la toxine diphtérique.

CONTEXTE : La protéine CRM_{197} est un mutant naturel non toxique de la toxine diphtérique (DT). La modification d'un seul nucléotide provoque la transformation de la glycine 52 en un glutamate dans le domaine catalytique (fragment A) de la toxine diphtérique (DTA). L'absence de toxicité de la protéine CRM_{197} s'explique probablement par une modification de la structure du domaine catalytique qui perturbe l'activité catalytique. Notre principal objectif est de comparer la structure de la DTA à celle de la protéine CRM_{197} à l'aide de la spectroscopie RMN.

MÉTHODE : L'application des techniques RMN repose sur le marquage de la protéine visée avec des isotopes détectables par spectroscopie RMN (^{13}C et ^{15}N). Pour ce faire, on exprime la DTA, la protéine CRM_{197} et les G52X (où X = A, S, Q, N) mutants chez *Escherichia coli*. Les bactéries sont incubées dans un milieu de culture minimum où l'unique source de carbone est le glucose marqué par le ^{13}C et où l'unique source d'azote est le chlorure d'ammonium marqué par le ^{15}N. Après avoir purifié les protéines, on utilise la spectroscopie RMN pour l'enregistrement et l'attribution des résonnances de tous les atomes et pour la mesure des paramètres liés à la structure.

PRODUIT : Nous présentons ici l'attribution des résonnances de la DTA et l'analyse initiale de la structure de la DTA, de la protéine CRM_{197} et des autres G52X mutants. Nos résultats révèlent que le domaine catalytique est bien replié en solution. Toutefois, les spectres RMN de la protéine CRM_{197} et des mutants présentent toutes les caractéristiques d'un domaine non replié. Cela semble indiquer que toutes les mutations du résidu G52 de la DT empêchent le repliement du domaine catalytique.

INCIDENCE : La protéine CRM_{197} et son analogue traité au formaldéhyde sont largement utilisés comme protéine porteuse et adjuvant dans les vaccins. À notre connaissance, la présente étude est la première du genre à fournir des renseignements sur la structure de cette protéine. Nos constatations comblent une importante lacune dans le champ des connaissances relatives aux vaccins glycoconjugués.

4.44 Analyse par microréseau du contenu génique des souches de *Pseudomonas* utilisées en biotechnologie

P.S. Shwed[1], PhD, L. Tran[1,2] et J. Crosthwait[1]

[1] Laboratoire de biotechnologie, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Sciences biopharmaceutiques, Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Santé Canada effectue des évaluations préalables des microorganismes aux termes de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), une bactérie présente dans l'environnement, sont utilisées en biotechnologie, alors que d'autres provoquent des infections chez l'animal et l'humain. Les gènes de trois souches de Pa utilisées en biotechnologie ont été comparés à d'autres souches cliniques afin d'en déterminer la similarité et de connaître le nombre de gènes nocifs présents. Entre la souche clinique et les souches utilisées en biotechnologie, seule une faible proportion des gènes variait, mais certains résultats se trouvaient à la limite du positif. Des essais génétiques supplémentaires ont permis de préciser certains de ces résultats.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTION(S) : Les études sur l'hybridation génomique comparative (CGH) faisant appel à des microréseaux conçus à partir de microorganismes dont le génome a été entièrement séquencé permettent de comparer les gènes qu'ont en commun des souches étroitement apparentées. Les gènes qui contribuent à la virulence peuvent être dénombrés; ils aident à prédire les génotypes des souches non caractérisées. Cependant, la fiabilité des résultats repose sur la pertinence des paramètres relatifs aux signaux et sur la présence de gènes semblables dans les génomes comparés. La présente affiche résume les données d'une étude CGH impliquant des souches de Pa utilisées en biotechnologie et comportant une validation des résultats de l'analyse par microréseau au moyen de l'examen de certains gènes par PCR, par hybridation de Southern et par analyse de séquence.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Des microréseaux conçus à partir de la souche PaO1 dont le génome a été séquencé ont été hybridés avec de l'ADN chromosomique extrait de la souche PaO1 et de trois souches de Pa figurant dans la LIS (Liste intérieure des substances) au génome non caractérisé. Les données sur l'intensité de l'hybridation ont été normalisées, et la présence ou l'absence de signal a été déterminée en comparant les signaux d'hybridation aux valeurs obtenues par hybridation avec la souche PaO1, ces valeurs étant utilisées à titre de référence. Les gènes chromosomiques et les gènes de virulence des différentes souches ont été dénombrés. Quatre gènes qui étaient présents ou absents, selon la souche, ont été analysés par PCR, par hybridation de Southern et par séquençage nucléotidique partiel à des fins de validation.

PRODUIT/RÉSULTATS : L'hybridation de chaque souche de Pa figurant dans la LIS avec les gènes de la souche PaO1 a donné des indices de similitude dépassant 95 %. Toutefois, un faible pourcentage (moins de 3 %) des gènes de chaque souche a obtenu un résultat considéré comme ambigu. Un nombre petit, mais variable, de gènes de la souche PaO1 était absent dans chacune des souches figurant dans la LIS, dont plusieurs gènes de virulence. Parmi le petit ensemble de gènes analysés, trois gènes ont obtenu des résultats par PCR et par hybridation de Southern qui correspondaient aux résultats de l'analyse par microréseau. En ce qui concerne le quatrième gène, imm2, les résultats de l'analyse par microréseau ne concordaient pas avec les résultats de la PCR et de l'hybridation de Southern.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : L'analyse par CGH indique que les souches utilisées en biotechnologie semblent contenir beaucoup de gènes présents dans la souche PaO1. Cependant, le contenu en gènes de virulence des souches figurant dans la LIS paraît inférieur à celui de la souche PaO1. Par ailleurs, il semble y avoir de faux résultats puisque, pour un des gènes étudiés, le résultat obtenu lors de l'analyse par microréseau était contraire à celui obtenu par la PCR et le transfert de Southern. Plusieurs gènes de virulence, dont le nombre variait selon la souche lors de l'analyse par microréseau, font actuellement l'objet

d’une validation. Des analyses plus approfondies des gènes de chaque souche dont le résultat est considéré comme ambigu seront nécessaires afin de préciser le potentiel génétique des souches figurant dans la LIS.

4.45 « Schématisation » des résumés présentés aux Forums scientifiques tenus de 2002 à 2010

N. Skipper[1] et K. Badovinac[2]

[1] Direction des politiques scientifiques, DGPS, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
[2] Partenariat canadien contre le cancer, Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer, Toronto (Ont.)

RÉSUMÉ : Tous résumés présentés aux Forums scientifiques de Santé Canada de 2003 à 2010 subissent une caractérisation pour que l'on établisse si le but visé remplit le mandat du Ministère, qui est d'aider les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé. Les résumés décrivent des travaux de recherche et de développement (R&D) et des activités scientifiques connexes, à la fois en sciences naturelles et sociales. Cette « schématisation » vise à : 1) identifier les domaines d'expertise dans le but d'aider les employés de l'organisation, peu importe l'échelon, à mieux comprendre les travaux menés à Santé Canada, à mieux les gérer et à en tirer profit ainsi qu'à mieux connaître les compétences offertes; 2) caractériser les thèmes des travaux de recherche; et, 3) montrer le lien entre les travaux scientifiques et d'autres activités de recherche réalisés à Santé Canada et les priorités du Ministère, de façon visuelle et expressive.

OBJECTIF : Favoriser la connaissance des compétences en matière de recherche, en améliorer la gestion et l'utilisation, améliorer la compréhension des orientations, améliorer la gestion des produits de Santé Canada et encourager le recours à ceux-ci à l'aide d'une représentation visuelle et factuelle des travaux réalisés et en cours de réalisation dans tout le Ministère, ces travaux étant ceux qui sont présentés aux Forums scientifiques.

MÉTHODOLOGIE : Le contenu des résumés présentés à chacun des Forums scientifiques tenus de 2002 à 2010 ont été entrés dans une feuille de calcul *Excel* en fonction des en-têtes classiques suivants : Auteur, Affiliation, Résumé, Méthodes, Résultats et Conclusions. Ces données ont été caractérisées, selon le jugement d'un auteur (NS), en fonction de la mesure dans laquelle elles se rapportent à un ou à plusieurs des éléments suivants : *thèmes essentiels à la mission*, *domaines scientifiques fonctionnels potentiels* ou *activités nécessitant des données scientifiques*, lesquels ont été établis au cours de l'exercice de définition des priorités scientifiques de 2010. Cinq (5) autres *domaines scientifiques fonctionnels potentiels* (modélisation/schématisation, élaboration/utilisation d'un sondage, lignes directrices, transfert/intégration/gestion des connaissances et création/utilisation de banques de données) ont été ajoutés aux sept domaines (7) décrits au cours de l'exercice de définition des priorités scientifiques. Chacune des caractérisations était représentée par un numéro, ce qui permettait une visualisation simple et informatisée des orientations de recherche, des thèmes, des compétences, des tendances et d'autres caractéristiques de la R&D et des activités scientifiques connexes réalisées à Santé Canada. Toutes les catégories ayant servi à l'analyse, de même que l'interprétation, figurent dans l'affiche.

RÉSULTATS : Les résultats sont indiqués pour les années 2003 à 2010. D'autres outils de visualisation et des outils complémentaires sont utilisés. La feuille de calcul présentant les résumés (y compris la caractérisation du contenu de ces derniers) et les visualisations peuvent être consultés gratuitement à la Direction des politiques scientifiques (personne-ressource : Nigel Skipper).

CONCLUSIONS:

1) La présente analyse constitue une première tentative de caractérisation des travaux de recherche effectués au Ministère à l'aide d'une catégorisation des travaux en cours d'élaboration que sont les résumés présentés aux Forums scientifiques. Puisqu'ils sont en chiffres, les résultats peuvent être affichés de différentes façons selon les besoins ou les préférences.

2) L'une des difficultés de la mise en application a été de maintenir une spécificité ou une résolution suffisante. Par exemple, il aurait été facile d'établir que presque tous les résumés appartiennent aux *Activités nécessitant des données scientifiques* liées à une « évaluation du risque/gestion du risque/Communication du risque ». Cela est prévisible, car ces activités sont des éléments cruciaux du mandat du Ministère. Toutefois, cette faible résolution n'aide pas à mettre en évidence les tendances, les forces potentielles, etc. Or, l'amélioration de la résolution nécessite beaucoup de jugement. C'est la raison pour laquelle il se peut qu'ultérieurement, des observateurs ne soient pas en accord avec les conclusions de la présente analyse.

3) Afin de tirer avantage au maximum des données contenues dans les résumés présentés aux Forums scientifiques, il faudrait envisager d'inclure un vocabulaire fixe de mots clés, y compris un ensemble amélioré de catégories ou de « dénominateurs » sous lesquels les auteurs pourront catégoriser leur travail.

4) Parmi les autres indicateurs des priorités et des orientations en science ayant le potentiel de fournir des points de repère complémentaires figurent les publications produites par le Ministère et les propositions de projet de recherche mettant en jeu des sujets humains, ces travaux de recherche étant soumis à un comité d'éthique de la recherche. Ensemble, l'analyse des propositions de projet de recherche, des résumés présentés au Forum scientifique et des publications pourraient constituer une perspective utile sur la nature et « l'écologie » des travaux scientifiques menés au Ministère.

4.46 Feuille de route concernant la règlementation canadienne des microorganismes issus de la biotechnologie et de leurs produits

M. Trainer, PhD[1], S. Rotaru[1] et G. Arvanitakis[1]

[1] Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles, Direction de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Avant qu'une « substance » nouvelle puisse être fabriquée, importée ou vendue pour être utilisée au Canada, elle doit faire l'objet d'une évaluation par l'organisme de règlementation gouvernemental approprié quant à ses effets possibles sur la santé humaine et environnementale. La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE] est le principal instrument législatif pour la règlementation des substances nouvelles; toutefois, il s'agit d'une loi parmi un certain nombre d'autres lois destinées à règlementer les substances et à protéger la santé humaine et l'environnement. Par conséquent, l'ensemble de la règlementation concernant ces substances est complexe et peut prêter à confusion tant pour les déclarants que les organismes de règlementation.

Notre projet regroupe les approches règlementaires existantes pour une catégorie de substances nouvelles (les microorganismes) au Canada en une seule représentation graphique. Il indique également quelle est l'autorité appropriée pour les différents produits et offre un aperçu des ministères, des organismes et des unités clés jouant un rôle dans leur règlementation. Les produits sont associés à la règlementation la plus pertinente afin que puisse être déterminée l'unité de règlementation la plus appropriée en fonction de l'utilisation prévue du produit.

CONTEXTE : Les microorganismes considérés comme étant « nouveaux » au Canada sont règlementés aux termes de la partie 6 de la LCPE; ils peuvent toutefois être également assujettis à certains autres règlements et lois. Afin que soit évitée la redondance de la règlementation, une substance qui est règlementée par une loi équivalente est exemptée des exigences relatives à la déclaration des substances nouvelles de la LCPE. Ainsi, la LCPE constitue un filet de sécurité législatif pour les produits nouveaux au Canada.

OBJECTIF : La règlementation des substances nouvelles est complexe et peut créer de la confusion tant chez les déclarants que chez les organismes de règlementation au sujet du cadre règlementaire d'une substance donnée. L'objectif de la présente étude était de préparer une « feuille de route » concernant la règlementation d'une catégorie de substances règlementées aux termes de la LCPE.

MÉTHODE : La feuille de route a été préparée à la suite d'un examen approfondi des lois et règlements. Cette feuille de route regroupe les résultats de cet examen en un seul document qui présente sous une forme graphique la règlementation visant les microorganismes. Elle offre également un aperçu des ministères, des organisations et des unités de règlementation clés qui jouent un rôle dans la règlementation des microorganismes et elle indique l'autorité appropriée pour les différents produits.

PRODUIT : La feuille de route regroupe les résultats du présent examen en un seul document qui décrit la règlementation des microorganismes. Elle présente également un aperçu des ministères, organismes et unités de règlementation clés jouant un rôle dans la règlementation des microorganismes et présente l'autorité appropriée pour les différents produits.

CONCLUSIONS : Dans sa présente version, la feuille de route constitue un document d'orientation interne destiné aux organismes de règlementation et aux évaluateurs du Bureau de l'évaluation et du contrôle des substances nouvelles (BECSN) de Santé Canada. Cependant, il serait également souhaitable d'avoir une version destinée au public. Une telle version permettrait de réduire la confusion au sein des communautés touchées par la règlementation et d'accroître la transparence du gouvernement du Canada pour les intervenants externes.

5.01 Correction d'échantillon à des fins de représentativité et modélisation des habitudes alimentaires : des effets significatifs sur les doses journalières d'acrylamide?

Y. Bonvalot[1,2], PhD, C. Lapointe[1], MSc, P. Ayotte[3], PhD, L. Normandin[3,4], PhD, C. Blanchet[3], MSc, D. Phaneuf[3], MSc et M. Bouchard[2], PhD

1 Programme de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Montréal (Qc)
2 Université de Montréal, Montréal (Qc)
3 Institut national de santé publique du Québec, Montréal (Qc)
4 Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Qc)

RÉSUMÉ : La Région du Québec de Santé Canada, en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec et l'Université de Montréal, a coordonné une étude visant à évaluer l'exposition à l'acrylamide d'adolescents consommant des aliments dont la teneur en acrylamide est élevée. Selon le CIRC, l'exposition chronique à l'acrylamide est potentiellement cancérigène pour l'humain, mais l'évaluation de l'exposition à cette substance en est à ses balbutiements. En raison de problèmes de recrutement, le cadre d'échantillonnage initial a été modifié et l'échantillon d'adolescents est devenu « non représentatif ». À l'aide d'une modélisation probabiliste de scénarios d'exposition et de données démographiques, nous avons effectué des corrections de l'échantillon à des fins de représentativité dans le but de déterminer la dose journalière estimée d'acrylamide en µg/kg p.c. et de mieux caractériser sa distribution et son incertitude statistiques chez l'adolescent.

CONTEXTE/BUTS : Les recommandations pour la santé humaine sont fondées sur les doses journalières estimées. Cependant, en ce qui concerne de nombreux produits chimiques d'intérêt prioritaire, aucune donnée sur l'exposition n'est disponible. Santé Canada (SC) s'appuie sur des études d'évaluation de l'exposition, mais pour de telles études en population, il est souvent difficile d'obtenir un échantillon représentatif. Une estimation de la généralisation et de la densité de probabilité s'avère alors difficile à réaliser. Dans le présent article, nous avons utilisé des données originales sur l'acrylamide afin d'évaluer les effets quantitatifs de la correction d'échantillon à des fins de représentativité sur les estimations des doses journalières d'acrylamide d'origine alimentaire chez les adolescents. Les résultats, les forces et les limites des analyses statistiques sont également comparés.

MÉTHODES : Une étude d'évaluation de l'exposition conçue pour des adolescents représentatifs, sur le plan socioéconomique, de la population montréalaise a été réalisée en 2009-2010. Environ 200 adolescents âgés de 10 à 17 ans ont été recrutés par téléphone. On leur a demandé de remplir des questionnaires détaillés sur leur alimentation et de fournir des échantillons d'urine et de sang visant à mesurer, par des méthodes analytiques, la concentration d'acrylamide et de sous-produits de l'acrylamide et les adduits à l'ADN (dont nous ne traiterons pas ici). La teneur en acrylamide des aliments les plus consommés par les adolescents au cours de l'étude a également été mesurée, tandis que la teneur en acrylamide de certains aliments a été déterminée à partir d'analyses antérieures de SC. Les doses journalières d'acrylamide ont par la suite été calculées à l'aide d'une méthode utilisée couramment dans le domaine de l'épidémiologie nutritionnelle (aliment consommé x fréquence x taille de la portion).

RÉSULTATS : En raison de problèmes de recrutement, le cadre d'échantillonnage initial a été modifié et complexifié (trois sous-échantillons différents); l'échantillon d'adolescents est ainsi devenu « non représentatif ». Trois méthodes de traitement des données ont été utilisées : i) corrections de l'échantillon à des fins de représentativité; ii) scénarios probabilistes de l'exposition; iii) une combinaison de i) et de ii). Les doses journalières

d’acrylamide en µg/kg p.c. obtenues à l’aide de chacune de ces trois méthodes seront dérivées et comparées à celles obtenues sans correction (moyenne = 0,58 ± 0,80; médiane = 0,29).

CONCLUSION : La présente étude permet de formuler des recommandations méthodologiques destinées aux études d’évaluation de l’exposition pour lesquelles il est difficile d’obtenir des échantillons représentatifs, et de calculer la densité de probabilité (une donnée qui faisait défaut à l’échelle internationale) en ce qui concerne l’acrylamide chez les adolescents.

5.02 Suivi des modifications du protéome plasmatique associées à l'issue de la grossesse

P. Kumarathasan, PhD[1], A. Bielecki, MSc[1], E. Blais, BSc[1],
A. Saravanamuthu, PhD[1], D. Das, PhD[1], S. Mohottalage, PhD[1], T. Arbuckle, PhD[2],
W. Fraser, MD[3] et R. Vincent, PhD[4]

1 Laboratoire de biochimie analytique et de protéomique, BSRSE, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
2 Division des études sur la population, BSRSE, Santé Canada, Ottawa (Ont.)
3 Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Qc)
4 Laboratoire de toxicologie de l'inhalation, BSRSE, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Dans le cadre des présents travaux, nous décrivons l'utilisation d'outils protéomiques destinés à l'étude des modifications biologiques du plasma des femmes enceintes. Nous avons examiné ces modifications dans le but de découvrir les biomarqueurs spécifiques à l'issue de la grossesse. Nos résultats ont révélé la présence, dans le plasma des mères, de modifications de protéines spécifiques associées à l'insuffisance pondérale à la naissance. Ces modifications sont reconnues comme étant liées à des scénarios de stress oxydatif et de dysfonction endothéliale.

CONTEXTE ET OBJECTIFS : L'exposition à des concentrations élevées de substances chimiques présentes dans l'environnement peut être associée à des effets négatifs sur la santé reproductive. L'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement (étude MIREC) a été entreprise dans le but d'établir un profil national de l'exposition, pendant la gestation et l'allaitement, aux contaminants présents dans l'environnement et d'examiner les effets possibles sur l'issue de la grossesse. Les déterminants de la santé maternelle peuvent modifier l'issue de la grossesse. La présente étude part du principe que la modification de la physiologie de la mère par des facteurs tels que l'exposition à des contaminants pourrait provoquer une perturbation de la perfusion utéroplacentaire et nuire au développement du fœtus. L'insuffisance pondérale à la naissance est un indicateur de la santé générale du nouveau-né et un déterminant important de sa survie, de son état de santé et de son développement. La présente étude vise à effectuer un suivi des modifications protéomiques du plasma maternel pouvant êtres liées à l'issue de la grossesse.

MÉTHODES : Nous présentons ici les analyses effectuées sur des échantillons de plasma maternel prélevés au cours du troisième trimestre afin de déceler les modifications protéomiques et nous décrivons les méthodes protéomiques ciblées et globales utilisées. Des échantillons de plasma de femmes enceintes obtenus de dix centres médicaux canadiens ont été stabilisés dès réception, puis analysés dans le but de déterminer les modifications protéomiques au moyen de la spectrométrie de masse (technique de SM MALDI-TOF-TOF), qui comprend des analyses protéomiques par *shot-gun* suivies d'analyses par SM/SM, et de l'analyse de microréseaux de protéines de type affinitaire.

PRODUITS/RÉSULTATS/CONCLUSIONS : Bien qu'environ 30 protéines aient été identifiées par la méthode globale de spectrométrie de masse par *shot-gun*, certaines protéines comme l'ubiquitine ligase impliquée dans l'activation de NFKB1, le facteur de croissance transformant β1 et la chaîne β du récepteur des lymphocytes T semblaient caractéristiques du poids à la naissance. Par ailleurs, lors de l'analyse de microréseaux de protéines de type affinitaire, la MCP-1, la MMP-9 et la VCAM étaient associées négativement au poids à la naissance. Fait intéressant, la MCP-1 et la MMP-9 sont à la fois impliquées dans la dysfonction endothéliale et les maladies cardiovasculaires, et liées aux scénarios de stress oxydatif.

INCIDENCES : Nos résultats tendent à confirmer que les deux méthodes utilisées fournissent des renseignements complémentaires quant à la détermination des biomarqueurs protéomiques associés aux voies mécanistiques comme le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale. Cette information est essentielle à la compréhension des déterminants maternels du développement fœtal qui entraînent une insuffisance pondérale à la naissance.

5.03 SPD émergents dans l'eau potable canadienne – Résultats d'une étude nationale sur les sous-produits de désinfection et sur certains contaminants émergents (2009-2010)

A.-M. Tugulea[1], R. Aranda-Rodriguez[1], D. Bérubé[1], C. Kubwabo[1], L. Dabeka[1], J. Hnatiw[1], F. Breton[1], S. Gauvin[1], A. Cabecinha[1], and G. Grenier[1]

[1] Division de l'exposition et de la biosurveillance, Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Programme de la sécurité des milieux, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : Cette étude nationale a examiné les teneurs en contaminants, y compris les sous-produits de désinfection (SPD) réglementés et émergents, dans l'eau potable canadienne. Les résultats des études précédentes faisaient état d'une progression dans la protection des Canadiens contre les risques potentiels pour la santé des SPD réglementés grâce à une diminution de l'exposition à ces contaminants. L'étude actuelle porte principalement sur les SPD émergents et non réglementés. Elle vise à faire le point sur les préoccupations concernant l'augmentation de l'exposition aux autres classes de SPD en raison de la concentration des efforts sur la réduction de l'exposition aux SPD réglementés. Les données démontrent que les efforts visant à assurer la conformité réglementaire réduisent l'exposition de la population à certains SPD émergents, mais elles démontrent aussi la nécessité de poursuivre la recherche afin de suivre le rythme des changements dans l'industrie.

OBJECTIFS/CONTEXTE/QUESTIONS : Pour réduire la formation de SPD réglementés, les stations de traitement de l'eau remplacent souvent le chlore par des chloramines (désinfectants secondaires). Dans certaines conditions, ce remplacement fait augmenter la formation d'autres SPD dont la toxicité est potentiellement plus élevée que celle des SPD réglementés. Un de nos objectifs était d'évaluer la formation de SPD non réglementés dans les réseaux d'eau utilisant divers procédés de désinfection.

PLAN/MÉTHODE/DESCRIPTION : Au total, soixante-cinq réseaux municipaux ont été sélectionnés dans tout le pays, sur la base de la source d'eau, du procédé de traitement et de la taille de la population, et ils ont été échantillonnés deux fois dans la même année (hiver/été). Pour stabiliser l'eau, nous avons ajouté de l'acide ascorbique et ajusté le pH. La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et les nitrosamines substituées ont été déterminées par adsorption sur Ambersorb 572, puis par désorption dans du dichlorométhane et par analyse par couplage CG-SM. D'autres SPD contenant de l'azote ont été extraits dans de l'éther méthylique ter-butylique et quantifiés par CG-DCE. Du bromure, de l'iodure, des concentrations de brome total et des concentrations d'iode total ont été aussi déterminés.

PRODUITS/RÉSULTATS : Les concentrations de haloacétonitriles (HAN) étaient bien corrélées avec les concentrations de trihalométhanes (THM) totaux. Les concentrations de chlorure de cyanogène étaient de < 3,4 µg/L, et elles étaient plus élevées dans les réseaux utilisant les chloramines.

Les concentrations de chloropicrine étaient en général de < 1 µg/L. Seuls trois réseaux d'eau présentaient des teneurs décelables de NDMA, dont un dépassait la CMA recommandée (40 mg/L). Les concentrations de mutagène X (MX) étaient réparties sur deux ordres de grandeur et corrélées avec le pH. Des iodo-THM ont été trouvés dans environ 50 % des emplacements, et à trois emplacements, les concentrations allaient de 1 à 8 µg/L. Dans beaucoup de cas, la spéciation des SPD halogénés corrélait avec la présence de précurseurs halogénés et elle augmentait le long des réseaux de distribution.

INCIDENCES/EFFETS/CONCLUSIONS/RÉPERCUSSIONS/PROCHAINES ÉTAPES : La corrélation entre les HAN totaux et les THM totaux suggère que la réglementation existante, qui vise à réduire les concentrations de THM totaux, a un effet concomitant sur les concentrations de HAN. Les données confirment que la formation de chlorure de cyanogène

est plus élevée dans les réseaux qui utilisent le traitement aux chloramines, un facteur qui influe sur le choix du procédé de désinfection. La formation de NDMA est difficile à prédire. Les données présentées semblent confirmer les Recommandations de SC.

Étant donné la toxicité élevée présumée des SPD contenant de l’azote et de l’iode, il est important de déterminer les caractéristiques de l’eau qui favorisent leur formation. Une étude ciblée a commencé.

5.04 Sources de métaux, spéciation et bioaccessibilité dans les milieux résidentiels

P.E. Rasmussen[1], S. Beauchemin[1], H. Jamieson[1], L.C.W. MacLean[1]et S. Walker[1]

[1] Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, DGSESC, Santé Canada, Ottawa (Ont.)

RÉSUMÉ : À l'intérieur des maisons, les métaux s'accumulent dans des dépôts de poussière provenant de sources très variées comme les produits de consommation contenant des métaux, les passe-temps et les travaux de rénovation, les saletés transportées depuis l'extérieur et les particules aéroportées qui s'infiltrent à l'intérieur. Dans le cadre de cette recherche, nous avons analysé des échantillons de poussière résidentielle et de sol à l'aide de techniques synchrotron afin de déterminer quelles sont les sources et les voies d'exposition aux métaux présents à l'intérieur des maisons de zones résidentielles urbaines au Canada.

OBJECTIFS : La spéciation des métaux a été étudiée à l'échelle moléculaire à partir d'échantillons de poussière domestique et de sol de jardin prélevés dans des zones résidentielles urbaines du Canada afin de : 1) préciser la bioaccessibilité des métaux; 2) distinguer les métaux associés aux particules de sol des métaux issus de produits se trouvant dans l'environnement intérieur.

MÉTHODES : La spectroscopie de structure fine d'absorption des rayons X (spectroscopie XAFS) a servi à caractériser les composés à base de plomb (Pb) dans des échantillons de poussière contenant des concentrations élevées de Pb (> 750 mg/kg). D'autres composés métalliques ont été identifiés par micro-XRD et micro-XRF. La bioaccessibilité des métaux dans les composés de référence et dans les échantillons de poussière a été établie à l'aide d'une digestion par acide gastrique simulé suivie d'une spectroscopie de masse à plasma induit par haute fréquence.

RÉSULTATS : L'étude détaillée d'une vieille maison (construite avant 1960) a fait ressortir que les composés à base de Pb présents dans les dépôts de poussière récents provenaient d'anciennes couches de peinture situées sous la surface. Dans la poussière du salon d'une autre vieille maison, le Pb était associé à l'hydroxyde de Mn et de Fe et aux minéraux phosphatés, comme les particules identifiées dans le sol du jardin. Les particules de poussière dans les chambres de cette même maison présentaient une signature différente, en raison de travaux de rénovation localisés. On y a retrouvé des pigments de peinture à base de Pb et sans Pb, de même que du gypse, de la bassanite et du ciment Portland.

CONCLUSIONS : Les résultats indiquent qu'il est possible de prédire la bioaccessibilité du Pb dans la poussière à partir de sa spéciation. Les résultats révèlent également que la poussière domestique des maisons plus récentes (< 10 ans) peut constituer un vecteur d'exposition à des concentrations élevées de Pb, ce qui vient modifier de façon importante la perception selon laquelle la contamination domestique au Pb ne concerne que les maisons plus anciennes. Cette étude souligne l'importance de prendre des précautions afin de réduire au minimum l'exposition au Pb provenant de la poussière domestique, surtout pendant les travaux de rénovation.

Liste d’auteurs et les numéros d’affiches

A

Abdelouahab, N. – 1.50
Abdesselam, K. – 4.01
Adlard, B. – 2.12
Afghan, A. – 4.08
Ahier, B. – 3.01, 3.05
Aitken, S. – 1.29
Alexander, P.E. – 2.25, 2.26
Ali, K. – 4.41
Amado, V. – 2.43
Aranda-Rodriguez, R. – 1.57, 5.03
Arbuckle, T. – 5.02
Armstrong, C. – 4.05
Arvanitakis, G. – 4.41, 4.46
Asher, B.J. – 2.01
Atlas, E. – 1.01, 1.25
Aubin, Y. – 1.27, 1.30, 4.43
Auclair, J.P. – 3.01
Austin, J.W. – 4.29
Avon, L. – 2.40
Ayotte, P. – 5.01
Aziz, A. – 1.02, 1.55
Aziz, S. – 2.02
Azzi, G. – 4.02

B

Baca-Estrada, M. – 4.20
Badovinac, K. – 4.45
Bakouche, L. – 4.03
Banerjee, S.K. – 4.03
Barker, M. – 2.02
Barton-Maclaren, T. – 1.54
Bean, M. - 3.02, 3.05
Beaton, L.A. – 2.03
Beauchemin, S. – 2.39, 5.04
Becalski, A – 1.03
Beekhuijzen, M.E.W. – 2.41, 2.42
Behan, N.A. – 1.04
Bélanger, G. – 4.22
Benotto, M. – 3.05
Bensimon, D. – 3.02
Beraldin, F. – 1.13
Berg, R. – 3.03
Bergman, L. – 2.43
Bernatchez, S. – 4.08
Berndt-Weis, M.L. – 1.39
Bertinato, J. – 1.05, 1.06
Bertrand, D. – 4.20
Bérubé, D. – 5.03
Bhuller, Y. – 1.54
Bidawid, S. – 4.11
Bielecki, A. – 1.08, 5.02
Bin Kingombe, C.I. – 4.04, 4.18
Blais, E. – 1.08, 5.02
Blanchet, C. – 5.01
Bliu, A. – 4.19, 4.28
Bogdanovic, D. – 1.19
Bonchuk, I. – 2.43
Bondy, G. – 1.14, 2.02, 4.05
Bonvalot, Y. – 1.09, 1.54, 5.01
Bose, O. – 2.50
Bouchard, M. – 5.01
Boucher, F. – 4.22
Bourdon, J.A. – 2.04, 2.37
Bowers, W.J. – 1.36, 2.05
Boyer, P. – 2.43
Brassard, P. – 1.10
Breton, F. – 5.03
Breznan, D. – 1.41, 4.06
Brion, O. – 2.41
Bristow, A.F. – 1.30
Brook, J.R. – 2.32
Brooks, S. – 1.02
Brooks, S.P.J. – 1.49
Burnett, R. – 2.41
Burton, T. – 1.11
Butt, S. – 2.06

C

Cabecinha, A. – 5.03
Cakmak, S. – 2.07
Caldwell, D. – 1.20, 1.37, 1.46, 4.05
Cao, X.-L. – 1.12, 1.13
Carrillo, C. – 4.07, 4.10, 4.18, 4.25
Carrillo, C.D. – 4.02
Caunter, T. – 2.20, 4.31
Cekic, N. – 1.36
Cerqueira-Campos, M.-L. – 4.04
Chan, T. – 2.29, 2.37
Charbonneau, J. – 4.20
Chauhan, B. – 4.36
Chauhan, V. – 2.24
Chen, J. – 2.08

Chen, L. – 4.08
Chen, Q. – 1.49
Chénier, M. – 1.44
Chomyshyn, E. – 4.10, 4.35
Chu, I. – 1.36
Chun, C. – 2.09
Chyly, P. – 2.43
Cincotta, J. – 2.51
Clapin, D. – 1.07
Clement, G. – 1.13
Clime, L. – 4.11
Coady, L. – 4.05
Coates, F. – 2.07
Coleman, G. – 4.09
Cook, M.C. – 4.27, 4.28
Cooke, G.M. – 1.12
Cooper, A. – 4.10
Cooper, D. – 2.16
Cooper, M. – 1.05, 1.55
Cooper, R. – 2.41, 2.42
Corbett, C. – 4.29
Corneau, N. – 4.11, 4.33
Cornel, F. – 1.11, 4.20
Coughlan, M.C. – 1.20, 1.37, 2.53
Cox, J. – 2.10
Craan, A.G. – 4.12
Creskey, M. – 4.14, 4.30
Crispo, J. – 1.41, 4.06
Crosthwait, J. – 4.13, 4.44
Croteau, L. – 2.16
Cummings-Lorbetskie, C. – 2.11, 2.52
Curran, I. – 1.14, 2.02, 1.12
Curren, M. – 2.12
Currie, A. – 4.26
Curry, P. – 2.20
Curti, A. – 2.43
Curtin, K. – 1.28, 2.19
Cyr, T. – 4.14, 4.30

D

D'Amours, R. – 3.02
Dabeka, L. – 5.03
Dabeka, R.W. – 1.13, 4.39
Dahiya, J. – 1.60
Dai Hoa, X. – 4.11
Dales, R. – 2.07, 2.27, 2.49
Dalipaj, M. – 1.28, 2.19
Dam, Y.Y. – 1.05
Das, D. – 1.41, 1.42, 4.06, 4.15, 5.02
Davis, K. – 2.12
de Frutos, M. – 1.33
De Silva, A. – 2.01
Decker, W. – 1.19
Deeks, J. – 1.15
Delage, D. – 2.34
Delorme, P. – 2.21
DeRosa, M. – 1.57
Dertinger, S.D. – 1.38
Desaulniers, D. – 1.16, 2.11, 2.52
Desjardins, S. – 1.51
DeWinter, L. – 4.18
Dextraze, L. – 1.22
Diderich, B. – 2.16
Dietz, R. – 2.28
Dix, D.J. – 2.41, 2.42
Dixon, B. – 4.10, 4.18
Donaldson, S. – 2.12
Dong, H. – 1.17, 1.45
Douey, D. – 4.18
Drmanic Storbeck, S. – 1.61, 4.16
Dubeau, A. – 2.49
Dubland, S. – 1.60
Dubowski, J. – 1.57
Dufresne, G. – 1.13
Dumais, L. – 1.52
Duplessis, M. – 4.11
Dyck, M. – 4.17

E

Ek, N. – 3.02
Elvidge, L.-A. – 1.52
Enros, E.C. – 1.18
Ernest, S. – 2.47
Esslinger, K. – 1.52

F

Faizan, M. – 1.44
Fan, L. - 1.60
Fan, X. – 2.13
Farber, J.M. – 4.01, 4.02, 4.03, 4.11, 4.26
Farnsworth, A. – 4.14, 4.19, 4.30, 4.42
Faucher, S. – 1.19
Feder, K. – 2.14
Feeley, M. – 1.13
Feng, S. – 1.03
Feng, Y.-L. – 1.23, 1.24, 1.50, 2.38, 2.48
Ferrarotto, C. – 2.03
Filiatreault, A. – 1.28, 2.19
Filippenko, V. – 4.20, 4.27
Florian, M. – 1.20, 1.37, 2.53
Fontana-Chow, F. – 1.32
Fotakis, G. – 2.16
Fournier, J. – 1.19
Frahm, G. – 4.21
Fraser, W. – 5.02

G

Gaertner, D. – 2.47
Gagné, R. – 1.21, 1.45
Gagnon, H. – 1.22
Gagnon, J. – 1.22
Gallo, A. – 1.32
Gao, Y. – 1.47
Gao, Z. – 2.38
Garriguet, D. – 1.10
Gaudet, J. – 1.59
Gauvin, S. – 5.03
Gavina, J.M.A. – 1.23, 1.24
Geleynse, M. – 1.05
Gémar, L. – 2.15
Genovesi, L. – 3.04
Gerdes, M. – 1.25
Gerrits, M.F. – 2.16
Gibbons, N. – 1.60
Gibeault, S. – 4.27
Gibson, M. – 2.28
Gilani, G.S. – 1.60
Gillis, A. – 2.17
Gillis, D. – 1.26
Gillmore, J. – 4.17
Gingras, G. – 1.27, 1.30, 4.43
Girard, M. – 1.33, 4.14, 4.20
Gold, D. – 2.32
Goodyer, C.G. – 1.12
Goulet, A.-F. – 4.20
Goulet, M. – 2.25
Gravel, C. – 4.14
Greenan, J. – 2.37
Greene-Finestone, L. – 1.52
Grenier, G. – 5.03
Grgicak-Mannion, A. – 2.27
Grundy, J. – 2.18
Guenette, J. – 1.28, 2.19
Gupta, P. – 1.08, 1.41
Gurofsky, S. – 1.14
Gurusankar, R. – 1.28, 2.19
Gutzman, D. – 2.34

H

Habashi, R. – 1.29
Haber, M. – 2.20, 4.31
Haider, I. – 2.14
Hakkert, B.C. – 2.41, 2.42
Halappanavar, S. – 2.31
Hales, B. – 2.47
Hammill, K. – 2.18
Hammond, D. – 2.35
Harner, T. – 2.48
Hart, C. – 2.21
Hassen, W. – 1.57
Hayward, S. – 1.05, 1.46
He, R. – 4.42
Hébert, K. – 4.22, 4.33
Hefford, M.A. – 1.58
Heinrich-Hirsch, B. – 2.41, 2.42
Heling, R. – 2.43
Héroux, M.-È. – 2.22, 2.28
Hess, K. – 2.23
Hilder, C. – 4.40
Hill, M. – 1.54, 4.08
Hnatiw, J. – 5.03
Hodge, V. – 2.40
Hodgson, D.J. – 1.30
Hoffman, I. – 3.02, 3.03
Hogue, R. – 3.02

Holland, N. – 1.05, 2.33
Hou, W. – 2.21
Howland, M. – 2.24
Huang, R. – 1.31
Huang, W. – 4.23
Hyson, C. – 2.25, 2.26, 4.24

I

Ing, R. – 4.16
Irobi, N. – 1.11
Isbrucker, R. – 4.20
Iugovaz, I. – 4.18, 4.22

J

Jack, S.A. – 1.32
Jacobs, M. – 2.16
Jacobsen, N.R. – 2.04
Jamieson, H. – 5.04
Jensen, K.A. – 2.04
Jessiman, B. – 2.41
Jetha, S. – 1.28, 2.19
Jin, D. – 2.53
Jin, X. – 1.20, 1.37
Johnson, M. – 2.27, 2.28
Johnston, M.J.W. – 4.21
Jolette, - P. – 1.43
Jones, J. – 2.16
Jones-Mclean, E. – 1.52
Jones-Otazo, H. – 2.50
Jordan, S.A. – 1.32
Julien, M. – 4.20
Juqqa, S. – 1.28, 2.19

K

Kandola, K. – 2.12
Kane, A. – 1.33
Kanyár, B. – 2.43
Kapal, K. – 2.02
Karthikeyan, S. – 1.28, 2.19, 2.29
Kasina, A. – 4.40
Kawata, A. – 1.25
Keith, S. – 2.14
Kenney, L. – 102
Kenny, P. – 2.25
Kenwell, R. – 4.07, 4.25
Khamisa, S. – 1.11
Khan, S. – 1.18
Khoury, C. – 2.22
Kiser, S. – 3.04
Kivi, M. – 2.40
Klein, A. – 1.54
Kliaus, V. – 2.43
Klutka, R. – 1.15
Knee, C. – 1.05
Kolanczyk, R.C. – 2.16
Korpach, E. – 3.03
Kozak, G. – 1.54, 4.26
Krajewski, P. – 2.43
Kubwabo, C. – 2.13, 5.03
Kuchta, S. – 2.34
Kulka, R. – 2.28, 2.49
Kumarathasan, P. – 1.08, 1.28, 1.41, 1.42, 2.19, 2.29, 2.44, 4.06, 4.15, 5.02
Kunkel, J.P. – 4.27, 4.28
Kuo, B. – 1.34
Kwong, - 1.47

L

L'Abbé, M.R. – 1.05
Labib, S. – 2.31
Lalancette, C. – 2.47
Lam, N. – 2.33
Lambert, D. – 4.29
Landry, L. – 4.26
Langlet, B – 1.09
Langlois, I. – 1.48
Langlois, K. – 1.10
Lapointe, C. – 5.01
Larivière, E. – 2.40, 2.46
Larocque, L. – 4.42
Latouche, G. – 2.43
Lau, B.P.Y. – 1.03
Lauria, D. – 2.43
Laziyan, M. – 2.53

Leatherdale, S. – 2.35
Leblanc, A. - 1.16
LeBlanc, D. – 2.20
Lee, D. – 2.50
Lee, H.C. – 2.21
Leech, T. – 2.12
Légaré, C. – 4.24
Leingartner, K. - 1.16
Leitch, R. – 1.32
Lemay, M. – 2.21
Lemieux, C.L. – 1.38, 2.33
Lemieux, M. – 4.19, 4.30
Lévèque, E. – 1.10
Levesque, C. - 1.44
Levesque, P.G. – 4.31
Li, C. – 4.14, 4.30, 4.42
Li, K.Y.R. – 4.32
Li, N. - 1.20, 1.36, 1.37, 2.05
Li, N.Q. - 1.16
Li, S. – 4.30
Li, X. – 4.14, 4.42
Lillycrop, W. - 1.47
Li-Muller, A. – 2.50
Liston, V. - 1.14
Liu, H. - 1.57
Liu, L. – 2.32
Loft, S. – 2.04
Long, A.S. – 1.38, 2.33
Longpré, D. – 2.36, 2.50
Lorbetskie, B. – 1.33, 4.20
Lowman, R. – 4.07
Luebbert, C. – 4.11, 4.33
Lukenbill, N. – 1.53

M

Maal-Bared, R. – 4.07
MacDonald-Piquard, H. - 1.11
MacFarlane, A.J. - 1.29, 1.43, 1.53, 1.04
Macintyre, D.J. – 1.28, 2.19
Mack, D.R. - 1.05
MacKinnon, L. – 2.34
Mackinnon-Roy, C. – 1.41, 4.06
MacLean, L.C.W. - 2.39, 5.04
MacLellan, E. – 2.02
MacNeill, M. – 2.27
Mah Cawthorn, G. - 1.61
Mahemuti, L. - 1.20
Malaison, E. – 2.35
Mallach, G. – 2.28
Malone, S. – 2.03
Malowany, M. - 1.45
Manibusan, M. – 2.16
Mansfield, B. - 1.52
Marchetti, F. - 1.39
Marcoux, A. – 2.14
Marro, L. - 1.16
Martin, C. – 2.49
Martin, M.T. – 2.41, 2.42
Martinovic, B. – 2.21
Mattison, K. – 4.10, 4.18
McAllister, M. – 1.49
McCauley, M. – 1.18, 2.21
McEwan, C. – 2.36
McEwen, B. – 2.36
McIlwham, S. – 4.18
McKenzie, N. – 4.31
Mehta, R. - 1.46, 2.02, 4.05
Mendez, E. – 2.41, 2.42
Mercado, I.R. – 2.33
Mette Madsen, A. – 2.04
Michaud, D. – 2.14
Mifflin, C. – 3.04
Miller, D. - 1.52
Miller, J.D. – 4.05
Mitchell, M. – 2.21
Mohajer, S. – 4.07, 4.18
Mohottalage, S. – 1.41, 1.42, 4.15, 5.02
Moir, D. – 2.08
Moisey, J. – 4.39
Møller, P. – 2.04
Moody, R.P. - 1.40
Morton, K. – 4.11
Mourlon, C. – 2.43
Moussa, C. - 1.43
Muller, A. – 2.41, 2.42
Murphy, P. - 1.05
Mutzke, E. – 4.35

N

Nadon, C. – 4.26
Nath, K. – 1.11
Nazarowec-White, M. – 4.26
Nead, J. – 2.37
Nethery, E. – 2.27
Newsome, L. – 2.43
Ng, A. – 4.36
Nguyen, K. – 4.35, 4.37, 4.38
Nguyen, K.B. – 1.07
Niu, J. – 1.44
Njie, B. – 1.07
Nong, A. – 1.23
Normandin, L. – 5.01
Nsengiyumva, D. – 3.01
Nunnikhoven, A. - 1.14
Nwobu-Nnebe, O. – 2.46

O

Ouhna, K. – 4.22
Özkaynak, H. – 2.28

P

Pagotto, F. – 4.01, 4.18, 4.22, 4.33
Pantazapoulos, P. – 1.47
Pantazopoulos, P. – 4.39
Paparella, M. – 2.41, 2.42
Paquette, M. – 1.45
Parfett, C. – 1.35, 2.52
Parrington, L. – 4.10
Pascale -Gagnon, B. – 2.02
Pellerin, E. – 3.04
Perez-Locas, C. – 1.13
Petrin, D. – 1.11
Petrov, I. – 1.20, 1.37
Petrovic, S. – 2.50
Phaneuf, D. – 5.01
Phillips, S.P. – 1.50
Piersma, A.H. – 2.41, 2.42
Plante, D. – 4.18, 4.22
Plante, I. – 1.54
Plouffe, L.J. - 1.05
Poon, R. – 2.32
Pope, L. – 101
Popovic, S. – 1.13
Poulin, M.-J. – 2.50
Poulin, N. – 4.22
Powell, S. – 2.17
Priem, J. – 1.24, 2.38
Proehl, G. – 2.43
Proulx, C. – 4.40

Q

Qiao, C. – 1.14
Quach, H. – 1.05
Qutob, S. – 4.38

R

Raju, J. – 1.46, 1.49
Ramsingh, D. – 2.41, 2.42
Randall Simpson, J. - 1.05
Rasmussen, P.E. – 1.44, 2.13, 2.39, 5.04
Ratnayake, W.M.N. – 1.47
Rawn, T. – 2.47
Reaves, E. – 2.41, 2.42
Reed, M. – 4.20
Richard, I.D.K. – 4.39
Rideout, G. – 2.29
Ridgway, P. – 2.41, 2.42
Riley, R. – 4.05
Ringuette, N. – 2.03
Rippstein, P. – 4.37
Robaire, B. - 2.47
Roberts, J. - 1.46
Robertson, P. – 1.60
Robillard, P. – 4.24
Rodrigues, D. – 1.11
Rorije, E. – 2.41, 2.42
Rosenblatt, D. – 2.29, 2.37
Ross, W. - 1.31
Rotaru, S. – 4.41, 4.46
Roushorne, M. – 2.50

Rowan-Carroll, A. – 1.21, 1.39
Rubab, M. – 1.23
Ruddy, T. – 1.28, 2.19
Russell, M. – 4.42

S

Saber, A.T. – 2.04
Sági, L. – 2.43
Said, F. – 2.12
Samiee, S. – 2.03
Sandles, D. – 3.04
Sandstrom, P. – 1.19
Sangster, P. – 2.40
Saravanabhavan, G. – 1.08
Saravanamuthu, A. – 5.02
Sattar, S. – 2.01
Sauvé, S. – 4.43
Savard, M. – 4.05
Schenk, E. – 2.41, 2.42
Schmidt, L. – 4.29
Schmieder, P. – 2.16
Schrader, T. – 1.48
Scoggan, K.A. – 1.49
Scott, P.M. – 4.39
Sebastien, R. – 2.21
Semalulu, S. – 4.12, 4.16, 4.23
Servranckx, R. – 3.02
Seyer, K. – 4.18
Shaikh, N. – 2.33
Sharma, D. – 4.26
Sherrard, L. – 1.05
Sherring, A. – 1.19
Shields, M. – 2.35
Shin, H. – 2.41
Shwed, P. – 4.13, 4.44
Siddique, S. – 1.50
Silverman, F. – 2.32
Siu, M. - 1.51
Skipper, N. – 4.45
Sluiter, A. – 2.01
Smith, D. – 4.14, 4.20
Smith, J. – 2.43
Smith, K. – 2.33
Smith, S. - 1.58
Smith-Doiron, M. – 2.41
Smith-Munoz, L. – 2.50
Sondagar, C. – 1.46
Sontakke, S. – 1.11, 4.20
Soo, E. – 1.51
Speck, M. – 2.32
Spencer, C. – 2.01
Stachiw, L. – 2.06, 2.41, 2.42
Stieb, D. – 2.41
Stocki, T.J. – 2.43
Storey, K. – 1.02
St-Pierre, K. – 4.11
St-Pierre, S. – 1.52
Stubbert, L. – 2.52
Swayne, B. – 1.53
Swist, E. – 1.49
Szyszkowicz, M. – 2.32

T

Taboada, E. – 4.07, 4.25
Taboada, E.N. – 4.02
Tackaberry, E. – 1.11
Takahara, G. – 2.41
Takser, L. – 1.50
Tam, J. – 4.39
Tan, J. – 4.37
Tao, T. – 1.54
Tayabali, A.F. – 4.09, 4.35, 4.37, 4.38
Taylor, J. – 1.05, 1.06
Telleria, D.M. – 2.43
Thach, W. – 1.30
Thomas Zoeller, R. – 1.17
Thompson, E. – 2.14
Thomson, E. – 1.28, 1.56, 2.19, 2.29, 2.44
Thomson, V. – 1.55
Tokhonov, C. – 2.05
Tounekti, O. – 1.11
Trainer, M. – 4.41, 4.46
Tran, L. – 4.44
Trottier, Y.-L. – 4.18, 4.22
Tugulea, A.-M. – 5.03
Tyler, K. – 4.04

U

Ulbrich, B. – 2.41, 2.42
Ungar, K. – 3.02, 3.03, 3.05
Upham, J. – 4.18
Urch, B. – 2.32

V

Van Dyke, D. – 1.05
van Gaalen, R. – 2.51
Van Oostdam, J. – 2.12
Van Ryswyk, K. – 2.28, 2.45
Veres, T. – 4.11
Verreault, J. – 1.22
Verreault, M. – 1.15
Verreault, M.-F. – 1.52
Viel, D. – 4.20
Vik, J. – 4.24
Villeneuve, J. – 2.46
Villeneuve, M. – 1.52
Villeneuve, P. – 2.27
Vincent, R. – 1.08, 1.28, 1.41, 1.42, 2.19, 2.29, 2.44, 4.06, 4.15, 5.02
Vladisavljevic, D. – 1.56, 2.44
Vogel, U. – 2.04
Vresk, L. – 1.05
Vu, D. – 1.32, 1.61, 4.12, 4.16, 4.23

W

Wade, M.G. – 1.01, 1.17, 1.25, 1.45, 2.06, 2.47
Wahba, A. – 1.57
Walker, S. – 5.04
Wallace, L. – 2.28, 2.45
Wallin, H. – 2.04
Wang, B. – 1.40, 1.50
Wang, D. – 1.61, 2.49, 4.12, 4.23
Wang, J. – 4.14, 4.27, 4.30, 4.42
Wang, J.X.Y. – 1.37
Wang, J.-Z. – 2.38, 2.48
Wardlaw, G.M. – 1.26
Weichenthal, S. – 2.45, 2.49
Wells, W. – 4.34
Wheeler, A. – 2.22, 2.27, 2.28
White, L. – 2.50
White, P.A. – 1.38, 2.10, 2.31, 2.33, 2.37
Whitteker, J. – 4.30
Whyte, J. – 3.04
Wiebe, P. – 2.51
Wilke, R. – 2.28
Wilkins, R.C. – 2.03, 2.24
Williams, A. – 1.17, 1.28, 1.39, 1.45, 2.19, 2.31
Williams, R. – 2.28
Willmore, W. – 1.20, 2.53, 4.37, 4.38
Wong, K. – 1.58
Wong, L. – 1.47
Wong, S.L. – 2.35
Wood, C.M. – 1.24, 1.59, 1.60
Wright, K. – 3.04
Wu, F. – 2.13
Wu, J. – 1.02

X

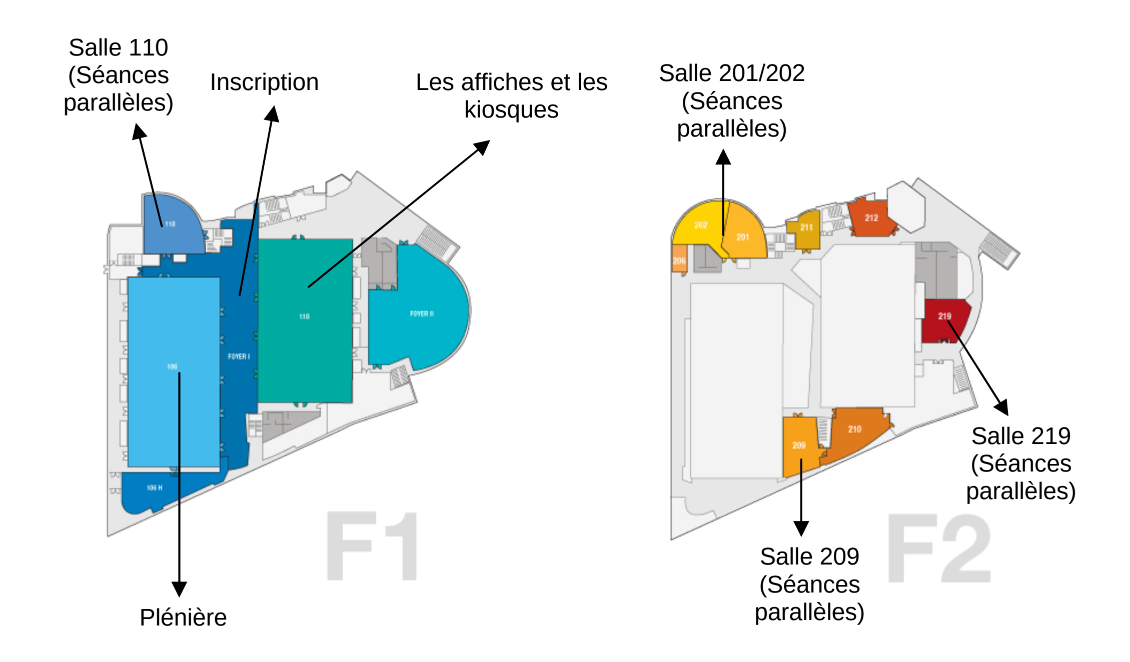
Xian, Q. – 1.50
Xiao, C.W. – 1.24, 1.59, 1.60
Xiao, G.-h. – 1.16, 2.11, 2.52
Xu, X. – 2.27

Y

Yan, J. – 1.20, 1.37, 2.53
Yauk, C.L. – 1.17, 1.21, 1.34, 1.39, 1.45, 1.53, 2.04
Ye, Q. – 4.27
Yeung, C.K. – 2.44
Yi, J. – 3.02
Yip, A. – 1.40
You, S.-H. – 1.17
Yousefi, P. – 2.33
Yu, H. – 2.15

Z

Zhang, J. – 1.12, 2.38
Zhang, W. – 3.02, 3.05
Zhao, T. – 1.03
Zheng, J. – 1.35
Zhou, S.N. – 1.40
Zhu, J. – 1.23, 1.40, 1.50, 2.38, 2.48
Zidek, A. – 2.09, 2.34
Zitomer, N. – 4.05
Zoka, R. – 1.47



Salle 110 (Séances parallèles)
Inscription
Les affiches et les kiosques
Plénière
F1
Salle 201/202 (Séances parallèles)
Salle 219 (Séances parallèles)
Salle 209 (Séances parallèles)
F2